65. Tagung der Deutschen Gesellschaft für

INNERE MEDIZIN



zu Wiesbaden

101. Jahrgang 1959
Heft 14 · 3. April 1959

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

1959

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 3. APRIL 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 14**

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Med. Univ.-Klinik und Poliklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Bennhold*)

Subfraktionierung der Serumeiweißkörper

von H. BENNHOLD, H. OTT u. FR. LOHSS

Zusammenfassung: In dem kurzen, hier gegebenen Überblick über die Auftrennbarkeit der menschlichen Serumeiweißkörper zeigte es sich, daß die bei der einfachen Elektrophorese im flüssig-Medium oder auf Papier erfolgende Aufteilung — besonders was die Globuline betrifft — zweifellos nur Gruppen mit vielen Untergliederungen abtrennt. Es werden keine homogenen Fraktionen abgeteilt, sondern gewissermaßen Populationen. Das ist ja auch ohne weiteres verständlich, wenn man sich klarmacht, daß für die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld ceteris paribus als einziger dynamischer Faktor die elektrische Aufladung der Teilchen maßgebend ist. Die Analogie zur Zentrifuge drängt sich auf, wo das spezifische Gewicht der Teilchen maßgebend für die Aufteilung eines Gemisches ist; auch von der Zentrifuge erwartet niemand eine spezifische Aufteilung auf Grund nur dieses einen Kriteriums, der Schwerkraft. Die Hinzufügung des Kriteriums der Teilchengröße (im Stärke-Medium nach *Smithies)* und vor allem die Detektorwirkung der angeschlossenen Antikörperreaktionen im Agar zeigt uns eine ganz neue Unterteilung der mit einfacher Elektrophorese gewonnenen Fraktionen. Eine Isotopenmarkierung kann in einzelnen Fällen auch immunelektrophoretische Unterteilungen autoradiographisch nachweisbar machen, die zu gering sind, um im Agar einfach als Fällungssicheln sichtbar zu werden.

In der Erforschung der so abtrennbar gewordenen zahlreichen verschiedenartigen Plasmaproteine liegt noch eine große Aufgabe vor uns; die physiologische und pathologische Bedeutung dieses Mikrokosmos ist noch weitgehend ungeklärt.

Summary: The following brief survey of the separability of the human serum protein bodies shows that the division made by simple electrophoresis in the liquid medium or on paper separates—with especial regard to globulins—only groups with many sub-groups. It results in a division of certain populations but not of homogenous fractions. This is easily understandable when one realizes that electrical charge of the particles is the only dynamic factor for the migration speed in the electric field. A comparison with a centrifuge is obvious, where the specific weight of the particles is decisive for the separation of a mixture. Nobody would expect a specific separation from a centrifuge only on the basis of this one criterion, namely the force of gravity. Addition of the criterion of the size of the particles (in the starch medium according to Smithies), and above all the detector effect of the following antibody reaction in the agar, shows us a quite new classification of the fractions obtained by simple electrophoresis. Isotope marking can, in some cases, produce an autoradiographical picture of immuno-electrophoretic separations which are too small to be visible as precipitation sickles in the agar.

A great task lies ahead of us in the research of the numerous separable different plasma proteins. The physiological and pathological significance of this microcosmos is still far-reachingly unclarified.

Résumé: Dans le bref aperçu que nous donnons ici de la propriété que possèdent les protéines sérums de l'homme de se fractionner, il est apparu que ce fractionnement qui se fait par simple électrophorèse en milieu liquide ou sur papier — particulièrement en ce qui concerne les globulines — ne permet assurément que de séparer des groupes comportant eux-mêmes de nombreuses subdivisions. Dans ce cas des fractions homogènes ne sont pas isolées mais, pour ainsi dire, des populations. Ce phénomène se comprend facilement si on se représente que pour la vitesse de migration dans le champ électrique ceteris paribus le seul facteur dynamique déterminant, c'est la charge électrique des particules. L'analogie avec l'essoreuse s'impose à l'esprit. Dans ce cas en effet le poids spécifique des particules est déterminant pour séparer les constituants d'un mélange, mais de l'essoreuse personne ne saurait attendre un fractionnement en vertu de ce seul critère: la pesanteur.

L'adjonction du critère de la grosseur des particules (en milieu amidon de smithies) et surtout l'effet détecteur de la réaction anticorps dans l'agar nous révèlent une toute nouvelle subdivision des fractions, obtenues par simple électrophorèse. Dans certains cas un marquage par isotopes peut déceler par autoradiographie des fractions immunoélectrophorétiques trop faibles pour devenir simplement visibles dans l'agar sous forme de croissant de précipitation.

L'étude approfondie des nombreuses proteines sérums hétérogènes qui ont été ainsi isolées représente encore pour nous une grande tâche à accomplir; la signification physiologique et pathologique de ce microcosme est loin d'être élucidée.

Das **elektrophoretische Eiweißbild** vermittelt rasch eine gewisse Übersicht über die Plasma- oder Serumeiweißkörper. Wie das EKG orientiert es visuell.

Die breite Anwendung der Untersuchung hat es ermöglicht, Typen herauszustellen, die charakteristisch für bestimmte Krankheiten sind, wie das nephrotische Syndrom, die Leberzirrhose oder das Plasmozytom. Demgegenüber zeigt das Eiweißbild bei vielen anderen Krankheiten nur eine Form des Ablaufs an und ist uncharakteristisch für die Krankheit selbst. Eine exsudative Entzündung ist von einer proliferativen zu unterscheiden, auf die Art der Erkrankung selbst kann aber nicht zurückgeschlossen werden. Die diagnostische Ausbeute des

Elektrophoresediagramms ist deshalb im großen und ganzen enttäuschend gering; etwas brauchbarer ist es als Verlaufssymptom.

Nun ist seit langem bekannt, daß die 5 Haupt- oder Standardfraktionen des Serums in sich uneinheitlich sind. Die Zahl der Serumproteine ist viel größer als 5, was nicht verwundert, wenn man an die Vielzahl der Proteohormone, der Blutfermente oder der Antikörper denkt. Nach *Schultze* sind bereits 100 verschiedene Plasmaproteine bekannt. Davon sind allerdings eine große Anzahl Spurenstoffe, die nur an ihrer Wirkung erkannt werden. Leider fehlt uns oft noch die richtige quantitative Erfassung der einzelnen Serumeiweißunterfraktionen. Es gibt wohl Möglichkeiten, die verschiedenen Proteinindividuen zu isolieren und zu identifizieren, dabei werden andere Proteine aber zerstört oder nicht miterfaßt. Die Entwicklung „in eine komplette Reihe" ist wohl verbessert worden, stellt aber immer noch ein ungelöstes Problem dar. Natürlich muß man dabei bedenken, daß die ganz verschiedenartige Natur der Eiweißstoffe sich nicht in e i n e m Bezugssystem erfassen lassen kann. Wird der Eiweiß-Stickstoff als Vergleichsbasis genommen, dann wird der Nicht-N-Anteil von Muko- und Lipoproteiden vernachlässigt; wird das Lichtbrechungsvermögen benutzt, dann interferiert insbesondere der Lipidanteil; benutzt man die Anfärbbarkeit durch Farbstoffe, dann muß man damit rechnen, daß die unterschiedliche Proteinoberfläche auch verschiedene Farbstoffmengen annimmt. Die gleichen Serumeiweißkörper binden z. B. schon ganz verschiedene Mengen von Farbstoffen (Azorubin oder Amidoschwarz), je nachdem, ob sie im Solzustand oder ob sie denaturiert sind. Besonders gilt das für das γ-Globulin, welches in Lösung keine Farbstoffe bindet.

Die erste Differenzierung der Serumeiweißkörper durch *Hamarsten* in Serumalbumin und Serumglobulin geschah mit Hilfe von Salzfällungen. Trotz vieler Versuche *(Leuthard, Wuhrmann* u. *Wunderly, Derrien)* ließ sich das Prinzip der Unterscheidung der Serumproteine nach ihrer Löslichkeit nicht zu einer praktischen Serum a n a l y s e benutzen. Es ist der Weg, der mit großem Erfolg beschritten wird, um die Eiweißstoffe schonend zu p r ä p a r i e r e n *(Cohn, Schultze).* Wir verdanken ihm unsere Reinpräparate: Serumalbumin, γ-Globulin, Fibrinogen, Siderophilin, Coeruloplasmin usw. Demgegenüber boten die elektrophoretischen Verfahren bessere, einfache Auftrennmöglichkeiten, um das Gemisch standardisiert in gleichbleibende Teile zu zerlegen. Die ersten Versuche von *Theorell* im Jahre 1930 ließen eine Trennung in die beiden großen Gruppen der Globuline zu. Schon vorher hatte *Bennhold* (1930) die Wanderung der Serumeiweißkörper im elektrischen Feld benützt, um auf schonendste Art (ohne Änderung des Solzustandes) auch lockere Bindungen von Stoffen (insbesondere Farbstoffen) am Serumeiweiß allgemein festzustellen (zuerst Agar-Gel, später Apparatur von *Michaelis*). Nach der *Theorell*schen Entdeckung gelang es dann darüber hinaus, im Elektrophoreseversuch verschiedene Bindungen an Albumine und an Globuline nachzuweisen und daraus auf eine Vehikelfunktion der Serumeiweiße zu schließen. *Tiselius* gelang die Standardisierung des Trennvorganges und die erste (von *Longsworth, Philpot* und *Svensson* verbesserte) optische Registrierung. Damit war die außerordentlich einprägsame Elektrophoresekurve entwickelt worden. Gleichzeitig konnten gefärbte Substanzen mühelos auf ihr Bindungsvermögen an Albumine oder die α-, β- und γ-Globuline untersucht werden *(Bennhold, Ott* u. *Wiech),* ohne daß deren Solzustand durch Fällungsprozesse verändert werden mußte. Wenn auch die modernen und viel weniger aufwendigen Elektrophorese-Verfahren auf Trägermedien die Hauptfraktionen total voneinander abtrennen, so blieb das Kurvenbild doch erhalten. Neuerdings ist die Papierelektrophoresemethode entscheidend durch die Einführung neuer Puffer *(Grönwall)* und von Zelluloseazetat *(Kohn)* anstelle des üblichen Filterpapiers verbessert worden (Abb. 1a). Einen Fortschritt brachte auch die Benutzung von Stärke-Gel als Trägermedium durch *Smithies.* Ultrafeine Poren im Gel, durch welche die Eiweißkörper hindurchwandern müssen, bilden eine Art Sieb, so daß zur Wanderung ein „Siebungseffekt" hinzutritt. *Smithies* konnte so bei Gesunden drei vererbbare Serumtypen erfassen (Abb. 1b).

Mit besonderem Nachdruck sind während der vergangenen Jahre Techniken entwickelt und geübt worden, die man als **Immunoelektrophorese** bezeichnet.

Grabar ließ 1953 nach einer elektrophoretischen Trennung in einer dünnen Schicht von Agar-Gel spezifisches Antiserum

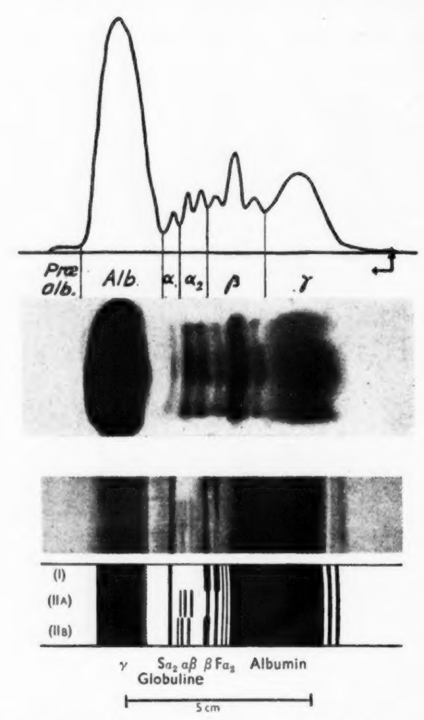


Abb. 1a: Elektrophoretische Trennung eines Serums in Trishydroxymethylamino-methan-EDTA-Borsäure-Puffer nach G r ö n w a l l auf Zelluloseazetat. Beispiel einer besseren Fraktionierung (entnommen aus Scand. J. clin. Lab. Invest., 9 (1957), S. 338).

Abb. 1b: Trennung der 3 verschiedenen Serumtypen I, IIA und IIB in Stärke-Gel nach S m i t h i e s. Oben: Originalfoto der 3 untereinander angebrachten und getrennten Seren, darunter eine schematische Rekonstruktion (entnommen aus Biochem. J., 61 (1955), S. 629).

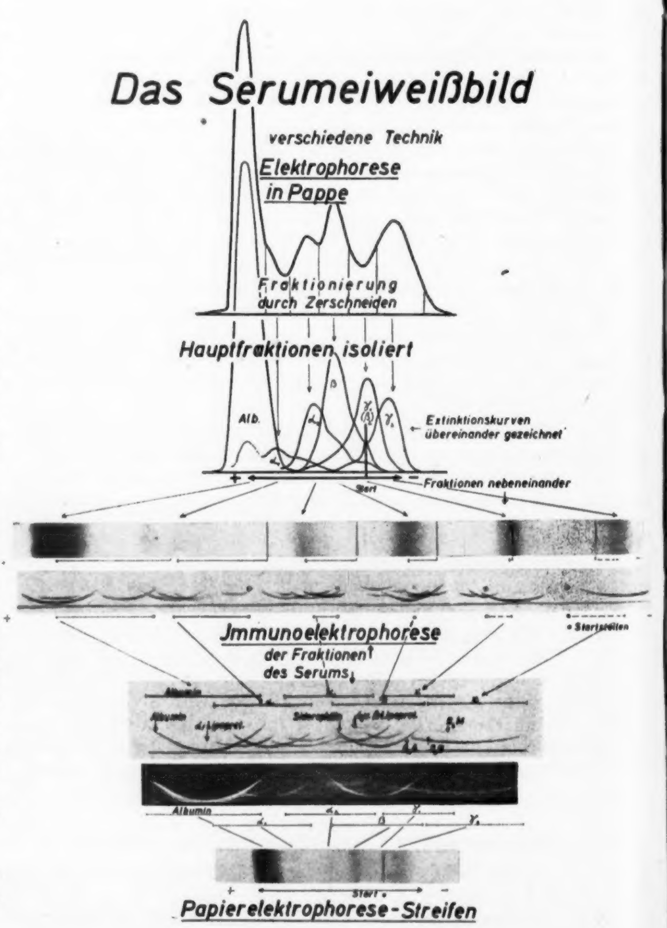


Abb. 2: Darstellung der papierelektrophoretisch gewonnenen Standardfraktionen des Serums durch Immunoelektrophorese und Einteilung des Präzipitationsbildes.

gegen die getrennten Eiweißbanden diffundieren. An den Berührungsstellen von Antigen (den Serumfraktionen) und Antikörpern (aus Kaninchen- oder Pferde-Antihumanserum) bildeten sich sichelförmige Trübungszonen aus, die, im Agar fixiert, ein getreues Randbild der Proteinzonen markierten. Ein gutes, jetzt von den Behringwerken hergestelltes, komponentenreiches Antiserum besitzt bis 20 gegen verschiedene Serumproteine gerichtete Antikörper. So viele nach Wanderungsgeschwindigkeit und Antigencharakter unterschiedene Proteine lassen sich entwickeln. Die Form der Präzipitation in schmalen Sicheln erlaubt bündige Aussagen über antigene Gleichartigkeit, Teilgleichartigkeit oder -verschiedenheit (s. auch unten).

Eine praktische und antiserumsparende Methode zur Immunoelektrophorese wurde von *Scheidegger* (1955) angegeben. Wir bedienten uns ihrer zu den folgenden Untersuchungen. Um zu zeigen, wie „heterogen" die elektrophoretischen Hauptfraktionen sind, wurde das Serum eines gesunden 33j. Mannes im Pappe-Block getrennt, die Fraktionen ausgeschnitten, ausgepreßt und etwas konzentriert. Das Ergebnis der Trennung wurde dann geprüft und die sechs Proben synchron sowohl im gleichmäßig arbeitenden *Beckman*-Elektrophoreseapparat als auch auf Agar-Platten elektrophoretisch getrennt. Das Resultat der Trennung ist an den Originalstreifen, die in der Abb. 2 nebeneinander stehen, und in den Extinktionskurven dieser Streifen, die von der gleichen Auftragungsstelle übereinander gezeichnet wurden, zu sehen. Unter den Streifen befinden sich die Bilder der Fällungssicheln der Immunoelektrophoresen jeder Fraktion. Während die Banden auf dem Papier einheitlich erscheinen, sind sie im Agar in viele Komponenten zerlegt. Besonders kompliziert sind die Verhältnisse im α- und β-Globulinbereich.

Der Abb. 2 ist auch zu entnehmen, wie weit die jetzt immunologisch verfolgbaren Fraktionen überlappen, d. h. ineinander übergehen, ein Umstand, den man nicht vergessen darf, wenn man die in Zahlen ausgedrückte Menge einer Proteinfraktion beurteilt. Man wird sich so klar, wie unzureichend die Trennung selbst noch ist. Um sie im Agar zu verbessern, hat *Neuhoff* mit stärkeren Strömen auf 40 cm langen Platten getrennt und gewann so auch eine größere Anzahl von Banden.

Leider sind bisher nur wenige der immunologischen Subfraktionen charakterisiert und im Gewirr der Banden als bestimmtes Protein erkennbar. Da die Lage der Bande zur Basis (das ist zur Antiserumrinne) und da die Breite der halbmondförmigen Schüssel von der Konzentration der Unterfraktion abhängen, kann man ermessen, daß es auch bei Verwendung eines bekannten Antiserums fast unmöglich ist, in einem pathologischen Serum einzelne Halbmonde im Mittelteil des Bildes richtig zu benennen. Dann sind jeweils zusätzliche Bestimmungen nötig: Färbung des Lipidanteils durch Sudanschwarz, Vergleichspräzipitation mit spezifischem, gegen das zu suchende Eiweiß gerichtete Antiserum oder mit einem durch das gesuchte abgesättigten Antiserum. Geringere Schwierigkeiten bestehen am Anfang und am Ende des Bildes. Die Präalbuminfraktion (von *Schultze* [1957]) mit einem spezifischen Antiserum gut, sonst gewöhnlich nicht erfaßbar), das Serumalbumin, das α_1-Lipoproteid und die erste α_1-Fraktion lassen sich anodenseits immer unterscheiden. Im Bereich der γ-Globuline mit relativ raschher elektrophoretischer Beweglichkeit fallen neben der γ-Globulin-Bande die von *Grabar* und *Scheidegger* untersuchten β_2-Unterfraktionen (β_{2A}, β_{2B} und β_{2M}) durch ihre eigentümliche Lage und Form auf. Charakteristisch ist zumeist das Siderophilin, häufig ein starkes Antigen, welches eine schöne, schüsselförmige Bande ganz in der Nähe des Startpunktes formt. Die genaue Bestimmung des β-Lipoproteids und des von *Schultze* isolierten α_2-Makroglobulins macht dagegen schon Schwierigkeiten und verlangt Sudanfärbung bzw. Vergleichsuntersuchungen. Damit ist aber erst etwa die Hälfte der Banden erklärt.

Trotz der aufgezeigten Unsicherheit in der Deutung des Bandenspektrums hat die Immunoelektrophorese schon wertvolle Dienste geleistet. Obwohl es sich um eine qualitative Methode handelt, können wir aus Vergleichen mit einem unter genau gleichen Bedingungen parallel untersuchten Normalserum auch Anhaltspunkte über Verminderungen oder Vermehrungen bestimmter Proteine gewinnen. Nach gleichzeitigem Wandern im gleichen Agarfeld, bei gleichem Immunserum in der Mittelrinne, ist ein Vergleich der genau symmetrisch liegenden Sicheln des pathologischen und des normalen Serums durchaus möglich.

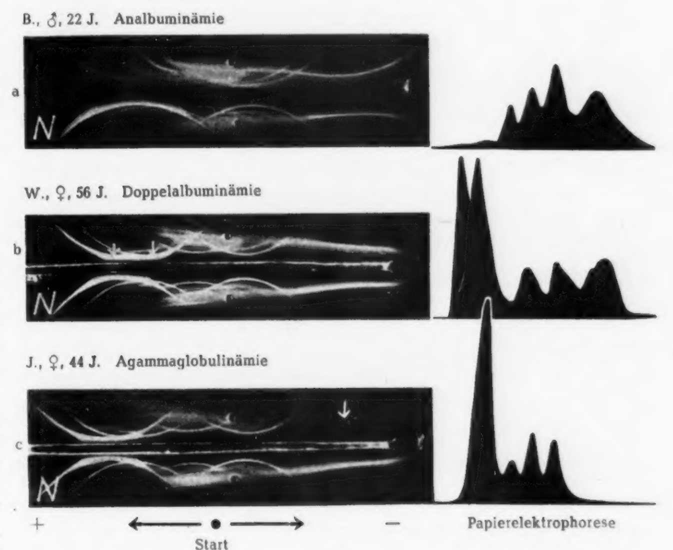
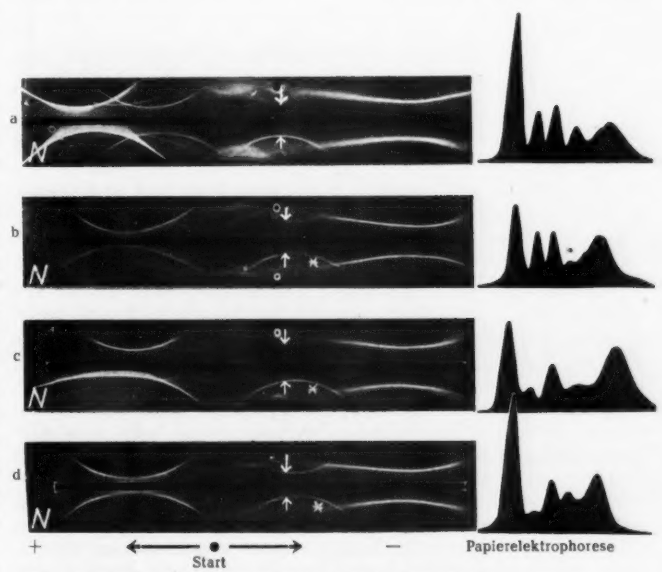


Abb. 3a: Analbuminämieserum immunoelektrophoretisch getrennt. Der schwarze Streifen in der Mitte des Fotos ist eine Rinne, aus welcher das Antiserum gegen die Eiweißbanden diffundiert. Unter dem schwarzen Streifen das normale Kontrollserum.

Abb. 3b: Doppelalbuminämieserum, spiegelbildlich darunter Normalserum. Beide Albuminbanden sind identisch durch das Antialbumin des Antinormalserums gefällt. Die Präzipitationsbanden gehen ineinander über, d. h. immunologische Gleichheit.

Abb. 3c: Agammaglobulinämieserum, unter dem Streifen Normalserum. Es sind trotz fehlender γ-Globuline im Pherogramm immunologisch noch γ-Fraktionen in Spuren nachweisbar (*). Die bei a) und b) benutzten Kaninchenantihumanseren sind verschieden, das Normalserum der Kontrolle ist gleich.

Eindrucksvoll erscheint die **Defektdysproteinämie.** Beim Fehlen des Albumins oder der γ-Globuline können durch Absättigungsversuche auch noch Spuren nachgewiesen werden. Das Serum der familiären Analbuminämie (Abb. 3a) ist vollständig albuminfrei, während sich beim „Doppelalbumin" die zweite, abnorme Albuminbande in der gleichen aber ausgeweiteten Sichel, also immunologisch gleich, darstellt. Es fehlt das Überkreuzen der Präzipitationslinien (Abb. 3b). Das Serum der Agammaglobulinämie besitzt noch γ- und β_2-Globuline (Abb.



a) B., ♂, 63 J. Bronchitis, Cor pulmonale, Hb 96%, Ery 4,9 Mill.
b) M., ♂, 19 J. Panmeyelophthise, Pyaemie, Hb 52%, Ery 2,6 Mill.
c) W., ♀, 35 J. Lupus erythematodes, Hb 60%, Ery 3,0 Mill., Serum-Fe 42 γ%
d) W., ♀, 35 J. Lupus eryth. in gebessertem Zustand, Hb 78%, Ery 4,8 Mill., Serum-Fe 65γ%

Abb. 4: Drei verschiedene Seren, die gegenüber dem gleichen Kontrollserum eine Verminderung von Siderophilin (Pfeil) und einer 2. β-Globulinkomponente (*) aufweisen. (Bei a wurde ein anderes Antihumanserum benutzt als bei b bis d. Bei c wurde dem Normalserum Kongorot zugesetzt und dadurch die Albuminbande auseinandergezogen und die α_1-Bande beschleunigt.) Die Fotografie der Bildchen ist etwas anders als bei den übrigen Abb.

3c). Nur mit Hilfe von Immunoelektrophoresen fanden *Gitlin*, 1956, und *Giedion*, 1957, daß auch ein kompletter Mangel an β_{2A} und β_{2M}-Globulin vorkommt und mit einer Infekthäufung, so wie bei der echten Agammaglobulinämie, vergesellschaftet sein kann.

Während ein Fehlen der noch eher homogenen Albumine und γ-Globuline schon im klassischen Elektrophoresebild unverkennbar ist, bleibt dabei ein Mangel eines bestimmten α- oder β-Globulins verborgen, weil noch andere Eiweiße gleicher Beweglichkeit vorhanden sind. Aus der Abb. 4 ist zu entnehmen, daß auch das Siderophilin stark vermindert sein kann, ein Mangelzustand, der bisher verborgen blieb. Demgegenüber sind im Verhältnis zum Normalserum auch Vermehrungen bestimmter Subfraktionen auffällig, insbesondere dann, wenn im Normalserum nur geringe Mengen des betreffenden Proteins vorhanden sind (Abb. 5a). Schon der Umstand, daß das Kaninchenantiserum eine mit einfacher Elektrophorese in Agar nicht nachweisbare β_{2M}-Bande präzipitiert, ist ein Beweis dafür, daß dieses Protein zu den normalen Serumeiweißen gehört. (Das Antikörper produzierende Kaninchen wurde ja nur mit Normalserum vorbehandelt.) Anders liegen die Verhältnisse in Abb. 5b. Das β_{2M}-Globulin des untersuchten Makroglobulinämieserums wurde erst durch ein spezifisches Anti-Makroglobulinämieserum zur Darstellung gebracht.

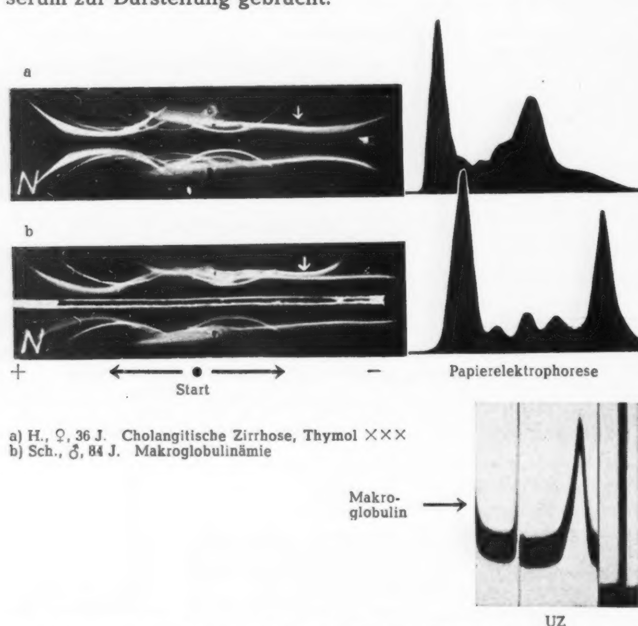


Abb. 5 a: Darstellung einer vermehrten β_{2M}-Fraktion (Pfeil) durch ein Antinormalserum.

Abb. 5 b: Darstellung der β_{2M}-Fraktion durch das spezifische Anti-Makroglobulinserum. Ein Antinormalserum bewirkte nur eine ganz schwache Präzipitation.

Pathologische Seren und andere Körperflüssigkeiten wurden von verschiedenen Untersuchern studiert. Bei Leberkrankheiten waren nicht nur γ-Globulin, sondern, insbesondere bei Parenchymuntergang, β_{2A}- und β_{2M}-Globuline im Serum vermehrt *(Scheidegger, 1957)*. Im Serum von chronischer Polyarthritis war der Gehalt an α_1-Globulin, langsam wanderndem α_2-Globulin, β_{2A}- und β_{2M}-Globulin erhöht *(Cleve, 1958)*. Das nephrotische Syndrom zeigte hohe α_2-Makroglobulinwerte *(Cleve, 1957)*, desgleichen die Makroglobulinämie Waldenström erhöhte β_{2M}-Globuline *(Burtin, 1957)*. Liquor cerebrospinalis *(Gavrilesco, 1955, Frick, 1957, Scheiffarth, 1958)*, Urin *(Scheidegger, 1957, Burtin, 1956)*, Körperhöhlenergüsse *(Scheidegger, 1957)*, Synovialflüssigkeit *(Schmid, 1956)*, Kammerwasser *(Burtin, 1956)*, embryonale Proteine *(Scheidegger, 1957)*, die Proteine von Eiern *(Kaminski, 1956)*, vom Sperma *(Hermann, 1958)* und von Aortenextrakten *(Ott, 1958)* waren Gegenstand von Analysen.

Ein Antinormalserum kann im Immunoelektrophoreseversuch nur normale, vermehrte oder verminderte Subfraktionen präzipitieren. Vollkommen abnorme Proteine werden nicht gefällt, z. B. das C-reaktive Protein, welches nicht durch Antinormalserum, sondern nur durch ein spezifisches Anti-C-Serum im Bereich der β-Globuline darstellbar ist *(Scheidegger, 1957)*. Dagegen werden pathologische Eiweiße dann noch präzipitiert, wenn sie mit dem normalen Serumprotein „antigenverwandt" sind. Zahlreiche Plasmozytomproteine sind abnorme Eiweiße, besitzen aber auch bei rascher elektr. Wanderung (als α_2- oder β-Globuline) antigene Eigenschaften der γ-Globuline (Abb. 6). Die Antigennatur der normalen Serumproteine, insbesondere des γ-Globulins ist komplex *(Lohss, 1953, Korngold, 1956, Scheidegger, 1957)*. Mindestens sieben antigene Gruppen sind am normalen γ-Globulin wirksam *(Korngold, 1956)*. Bei Plasmozytomproteinen können bestimmte Determinanten fehlen *(Lohss, 1953, Scheidegger, 1957)*, insbesondere bei denen, welche schmale, scharfe Paraproteinbanden aufweisen. Bence-Jones-Proteine besitzen anscheinend noch weniger antigene γ-Globulineigenschaften *(Korngold, 1957, Lohss, 1958)*.

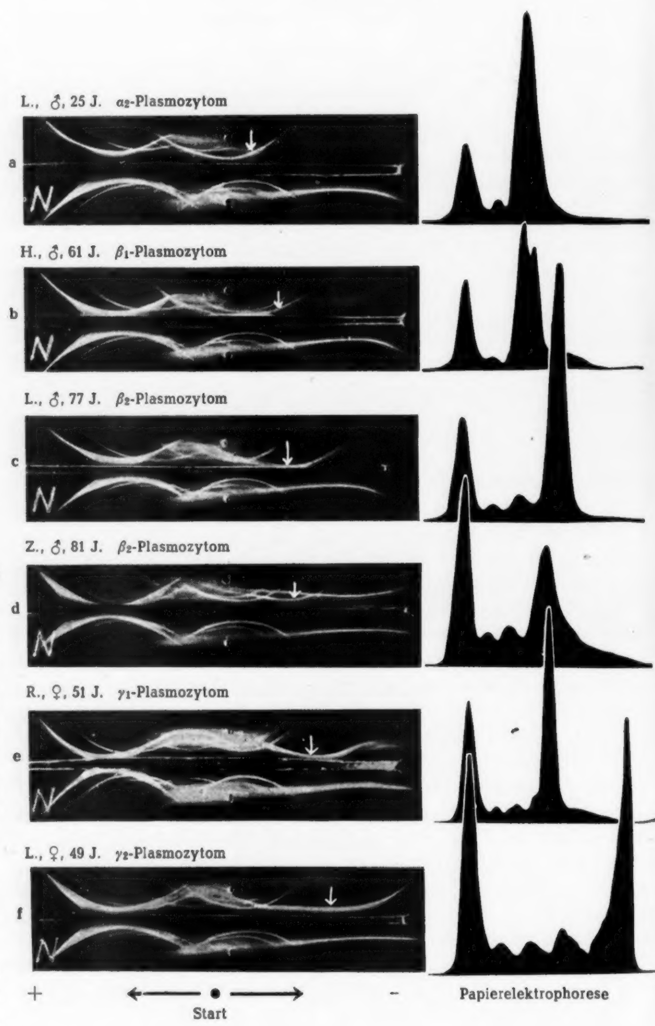
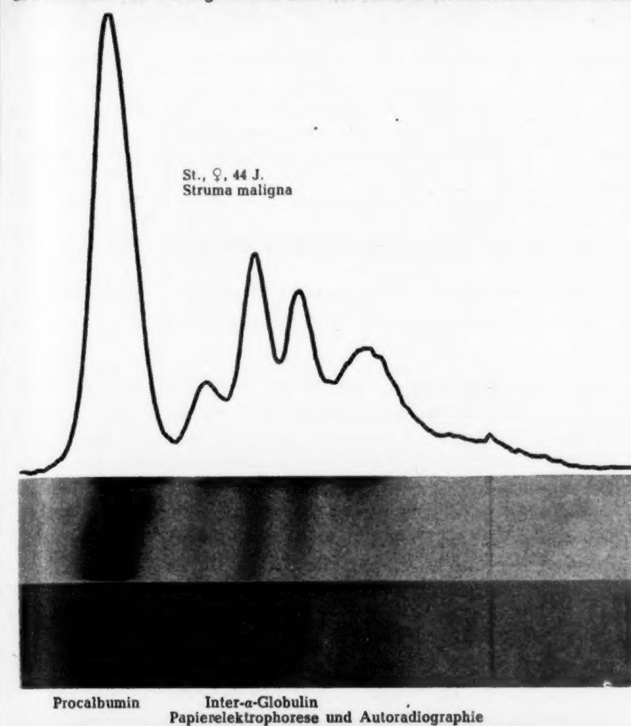
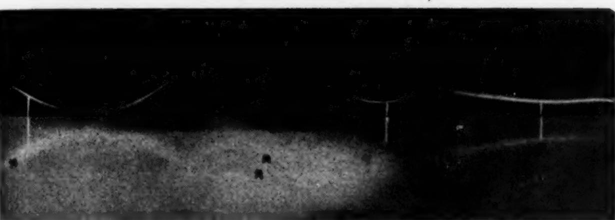


Abb. 6: Verschiedene Plasmozytomseren immunoelektrophoretisch untersucht und jeweils einem gleichen Normalserum gegenübergestellt. Der Pfeil markiert die Paraproteinfraktion, die in f antigengleich und in a bis e dagegen nur antigenverwandt ist.

Aus den Abbildungen und insbesondere aus den Vergleichen des Normalserums geht hervor, daß der Art des Antiserums große Bedeutung zukommt. Die immunisierten Tiere (Pferde und Kaninchen) liefern nicht immer die gleichen Antiseren. Manche sind komponentenärmer, manche -reicher (z. B. Abb. 4a und 4b). Bei Verwendung verschiedener Antiseren empfiehlt sich immer der Vergleich mit einem Standardnormalserum. In einem Antiserum können Antikörper gegen starke Serumkomponenten fehlen, andererseits können aber sehr wirksame Antikörper gegen Proteine enthalten sein, die im Serum nur in ganz geringer Konzentration vorkommen. In der Abb. 7 ist das Serum einer 56j. Patientin gezeigt, die wegen



Procalbumin Inter-α-Globulin
Papierelektrophorese und Autoradiographie



Immunelektrophorese und Autoradiographie desselben Objektträgers spiegelbildlich angeordnet



Abb. 7: Papierelektrophorese, Immunoelektrophorese und Autoradiographie von Serum einer metastasierenden Struma Langhans, drei Tage nach Gabe von 90 mC J^{131}. Elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch sind mindestens 7 mit J^{131} markierte Proteinfraktionen nachweisbar, 5 davon sind durch das Antiserum präzipitiert. (*) Nur das Inter-Präalbumin und -Globulin ist nicht präzipitiert.

einer Struma Langhans mit Riesenmetastasen im Hüftbein eine therapeutische Radiojodgabe von 90 mC erhielt. Daraufhin war im Serum über 14 Tage lang proteingebundenes J^{131} nachweisbar. Im Autoradiogramm fand sich am 3. Tage post inj. nicht nur J^{131} am thyroxinbindenden Inter-α-Globulin, sondern auch am Albumin, am Präalbumin, am γ-Globulin und, wie die Immunoelektrophorese zeigt, auch an einer β- und zwei α_2-Fraktionen. Diese Fraktionen sind als typische Halbmonde aber nur im Autoradiogramm zu erkennen, nicht auf der Agar-Platte selbst*). Für die Betrachtung mit dem Auge ist die Präzipitation zu schwach. Ob die Markierung einen Einbau von J^{131} in Proteine (z. B. γ-Globulin oder Siderophilin u. a.) darstellt, der unter den besonderen Behandlungsbedingungen zustande kommt, oder ob es sich um Adsorptionsphänomene von Hormonjod handelt, kann noch nicht entschieden werden.

Schrifttum: Bennhold, H.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., 42 (1932), S. 273. — Bennhold, H., Kylin, E. u. Rusznyák, St.: Die Plasmaeiweißkörper. Th. Steinkopff, Dresden (1939). — Bennhold, H., Ott, H. u. Wiech, U.: Dtsch. med. Wschr., 75 (1950), S. 11. — Burtin, P., Hartmann, L., Heremans, J., Scheidegger, J. J., Westendorp-Boerma, F., Wieme, R., Wunderly, Ch., Fauvert, R. et P. Grabar: Rev. franç. Et. clin. biol., 2 (1957), S. 161. — Burtin, P., Hartmann, L., Fauvert, R. et Grabar, P.: Rev. franç. clin. biol., 1 (1956), S. 17. — Cleve, H.: Z. Rheumaforsch., 17 (1958), S. 350. — Cleve, H., Hartmann, F. u. Ritter, R.: Dtsch. Arch. klin. Med., 204 (1957), S. 393. — Cohn, E. J. u. Mitarb.: J. Amer. chem. Soc., 72 (1950), S. 465. — Derrien, J.: Bull. Soc. Chim. biol (Paris), 26 (1944), S. 1091. — Frick, A. u. Scheid-Seidel, J.: Z. ges. exp. Med., 129 (1957), S. 221. — Gautier, A. et Scheidegger, J. J.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 950. — Gavrilesco, K., Courdon, J. Hillon, P., Uriel, J. Lewin, J. et Grabar, P.: Bull. Soc. Chim. biol., 37 (1955), S. 803. — Giedion, A. u. Scheidegger, J. J.: Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 241. — Gitlin, D., Hitzig, W. H. a. Janeway, Ch. A.: J. clin. Invest., 35 (1956), S. 1199. — Grabar, P. u. Williams, C. A.: Biophys. biochim. Acta, 10 (1953), S. 193. — Grönwall, T. A. A.: Scand. J. clin. lab. Invest., 9 (1957), S. 338. — Hermann, G.: VI. Kolloquium St. Jeans Hosp., Brügge (1958). — Hillmann, G., Keil, B., Taslimi, P.: Z. Naturforsch., 13 b (1958), S. 820. — Kaminski, M. et Durienna, J.: Bull. Soc. Chim. Biol., 36 (1954), S. 1037, 38 (1956), S. 1445. — Kohn, J.: Clin. chim. Acta, 2 (1957), S. 297. — Korngold, L. u. Lipari, R.: Cancer, 9 (1956), S. 183. — Leuthard, F. u. Wuhrmann: F.: Klin. Wschr., 17 (1938), S. 409. — Lohss, Fr. u. Hillmann, G.: Naturforsch., 8b (1953), S. 706. — Lohss, Fr.: Naturforsch., im Druck. — Longsworth, L. G. a. McInnes: Chem. Rev., 24 (1939), S. 271. — Neuhoff, V.: Arzneimittel-Forsch., 8 (1958), S. 607. — Ott, H., Lohss, Fr. u. Gergely, J.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 383. — Philpot, J. St.: Nature (London), 141 (1938), S. 283. — Scheidegger, J. J.: Int. Arch. Allergy, 7 (1955), S. 103. — Scheidegger, J. J., Martin E. et Riotton, G.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 224. — Scheidegger, J. J. u. Buzzi, C.: Rev. franç. Ét. clin. biol., 2 (1957), S. 895. — Scheidegger, J. J.: IV. Journées Biochimiques Montpellier (1957). — Scheidegger, J. J. u. Zahnd, G.: Helv. med. Acta, 24 (1957), S. 499. — Scheidegger, J. J.: VI. Kolloquium St. Jeans Hosp., Brügge (1958). — Scheiffarth, F., Frenger, W. u. Götz, H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 367. — Scheiffarth, Götz, H., Berg u. Hopfensberger: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 678. — Schmid, K. and Macnair: J. clin. Invest., 35 (1956), S. 814. — Schultze, E. H.: Clin. Chim. Acta, 3 (1958), S. 24. — Schultze, H. E., Heide, K. u. Müller, H.: Behringwerke Mitt. (1957), Heft 32. — Schultze, H. E.: VI. Kolloquium St. Jeans Hosp., Brügge (1958). — Schultze, H. E., Schönenberger, M. u. Schwick, G.: Biochem. Z. (1957). — Smithies: Biochem J., 61 (1955), S. 629. — Svensson, H.: Ark. Kemi. Min. Geol., 22A (1946), 10, S. 1. — Theorell: Biochem. Z., 223 (1930), S. 1. — Tiselius, A.: Biochem. J., 31 (1937), S. 1464. — Wuhrmann, F. u. Wunderly, C. H.: Die Bluteiweißkörper des Menschen, B. Schwabe, Basel (1957).

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. Bennhold, Dr. med. H. Ott u. Fr. Lohss, Tübingen, Med. Univ.-Klinik.

DK 612.124-07

*) Durch spezifische Nachweisverfahren wurde aus diesem Serum neben Thyroxin und Trijodthyronin auch Thyroxamin isoliert. (Hillmann, Keil u. Taslimi, Z. Naturforsch. 11b [1958]).

Aus der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. med. *G. Fanconi*)

Die Kollagenosen und verwandte Reaktionskrankheiten

von G. FANCONI

Zusammenfassung: Nach einer Analyse des von *v. Albertini* entworfenen Schemas über bakterielle Streuungskrankheiten (s. Abb. 1) wird der Begriff der Reaktionskrankheiten erläutert, welche als Zweit- oder Spätkrankheiten aufgefaßt werden. Bei diesen spielt die Allergie eine große, aber nicht ausschließliche Rolle. Sodann werden Bau, Funktion und allgemeine Pathologie des Bindegewebes erörtert. Unter den Kollagenosen im engeren Sinne wird der Lupus erythematodes disseminatus und seine Behandlung mit Prednison und Resochin, die Dermatomyositis und ihre Beziehungen zu malignen Tumoren, die generalisierte Sklerodermie und ihre Differentialdiagnose gegenüber der kongenitalen Analgie besprochen. Sodann wird auf die mit Polyarthritis einhergehenden Kollagenosen und auf die Bedeutung des Antistreptolysintiters eingegangen. Etwas näher werden die Subsepsis allergica Wissler und die Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus *Bechterew*) im Kindesalter besprochen.

Summary: After an analysis of the scheme of bacterial dissemination diseases, as given by *v. Albertini*, the author explains the term of reaction diseases which are considered as secondary or retarded diseases. In these diseases allergy plays an important, but not an exclusive role. The structure, function, and general pathology of the connective tissue are then discussed. Among the collagenoses, the

author discusses the disseminate lupus erythematosus and its management with prednisone and resochin, the dermatomyositis and its relations to malignant tumours, and the generalized sclerodermia and its differential diagnosis from the congenital analgia. Later on the author refers to collagenoses accompanied by polyarthritis, and to the significance of the antistreptolysin titre. Subsepsis allergica *Wissler*, and spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), of infancy are discussed.

Résumé: D'après une analyse du schéma établi par v. Albertini sur les maladies bactérielles à généralisation, l'auteur explique le concept des maladies réactives que l'on peut concevoir comme maladies secondaires ou tardives. Chez celles-ci l'allergie joue un grand rôle mais non exclusif. Suit une discussion sur la structure, la fonction et la pathologie générale du tissu conjonctif. Parmi les collagénoses, au sens restreint, le lupus erythématodes dissematus et son traitement par «prednison» et «resochine» fait l'objet d'une discussion; il en est de même de la dermatomyositis et de ses rapports avec des tumeurs malignes, de la sclérodermie généralisée et de son diagnostic différentiel comparée à l'analgie congénitale. Ensuite, l'auteur étudie les collagénoses accompagnant la polyarthrite ainsi que l'importance du taux d'antistreptomicine. La subsepsis allergica wissler et la spondylarthritis enkylopoetica (morbus Bechterew) dans l'enfance font l'objet d'une discussion un peu plus détaillée.

Wenn ein pathogenes Bakterium in den Makroorganismus eindringt, wird es sich, je nach seiner Virulenz einerseits und der Resistenz des Makroorganismus andererseits ganz verschieden verhalten. Man kann sich die verschiedenen Verhaltensweisen am besten an Hand des zuerst von *v. Albertini* entworfenen Schemas (Abb. 1) vergegenwärtigen. Bei der

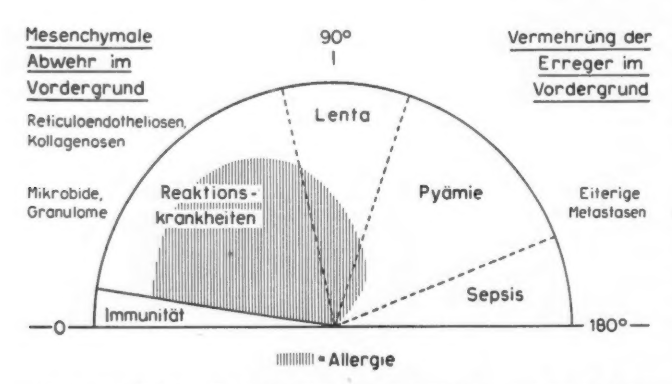


Abb. 1: Das Spektrum der bakteriellen Streuungskrankheiten und der Reaktionskrankheiten. Auf der rechten Seite zwischen 80° und 180° wirken die Antibiotika und Chemotherapeutika, auf der linken Seite zwischen 10° und 80° das Cortison, die Salizylate, das Resochin, etz.

S e p s i s vermehren sich die Bakterien im Blute, bei der P y ä m i e wandern sie nur im Blut, vermögen sich aber in den Organen zu vermehren und Metastasen zu erzeugen. Bei der L e n t a halten sich nach *v. Albertini* Erreger und Abwehrkräfte die Waage. Wir vermuten jedoch, daß bei der Entstehung der Lenta, der chronischen Pyämie, hauptsächlich mechanische Momente im Spiele sind. In den endokarditischen Herden, an den Herzklappen, in osteomyelitischen Herden, in den Polyäthylenröhrchen, die man beim Hydrozephalus zwischen Duraräumen und Blutgefäßen einführt, können sich Strepto-, Enterokokken usw. einnisten und sich im Schutze des nekrobiotischen Gewebes bzw. der Fremdkörper vermehren und immer wieder ins Blut gelangen, wobei die Patienten wegen der noch guten Abwehrkräfte trotz den hohen Fieberzacken relativ wenig mitgenommen werden.

Während im Sektor von etwa 80° bis 180° die Wirkung der Bakterien klar ist, treten sie im Sektor zwischen Immunität und Lenta, also zwischen etwa 10° und 80°, ganz in den Hintergrund. Vielfach halten sie sich in einem für die Abwehrkräfte des Makroorganismus schwer zugänglichen Herd, in einem Fokus, auf, und von dort gelangen sie oder ihre Abbauprodukte ins Blut und können über das Ziel hinausschießende Abwehrreaktionen, eben die **Reaktionskrankheiten,** auslösen. Es gibt jedoch viele Reaktionskrankheiten, bei denen die Bakterien überhaupt keine Rolle spielen. Man könnte die Reaktionskrankheiten auch als Z w e i t - o d e r S p ä t k r a n k h e i t e n bezeichnen. Einzig für den Rheumatismus verus, für die Polyarthritis acuta rheumatica, ist die Bedeutung einer Streptokokkenerkrankung als erste Krankheit erwiesen. Für die meisten Reaktionskrankheiten des Retikuloendothels, die Retikulosen, sowie des Bindegewebes, die Kollagenosen, ist es sogar unwahrscheinlich, daß Bakterien die Rolle der Erstkrankheit gespielt haben.

Wie das Schema zeigt, sind es vor allem allergische Phänomene, die die Reaktionskrankheiten kennzeichnen. Es gibt Mikroorganismen, die besonders starke antigene Eigenschaften haben, so die Streptokokken, die Tuberkelbazillen, die Spirochaeta pallida, unter den Viren die Masernerreger; letztere erzeugen leicht neuroallergische Enzephalomyelitiden oder pluriorifizielle Ektodermosen usw. Auch leblose Antigene und Haptene (= einfache chemische Stoffe, die erst nach Koppelung mit Eiweißstoffen des Makroorganismus als Antigen wirken) können Reaktionskrankheiten auslösen. Schließlich können auch Autoantikörper die Ursache von Reaktionskrankheiten sein, zum Beispiel beim Lupus erythematodes disseminatus der LE-Faktor.

Die Einverleibung körperfremder Stoffe braucht nicht immer allergische Prozesse auszulösen, zum Beispiel sollen die Phosphatide der Tuberkelbazillen direkt, d. h. ohne Antigen-Antikörperreaktion die Produktion der epitheloiden Zellen in den Tuberkeln anregen. Wenn keine allergischen Prozesse hinzukommen, so entsteht nicht eine gewöhnliche Tuberkulose, sondern die Sarkoidose, die Besnier-Boecksche Krankheit. Darum fallen die Tuberkulinproben bei dieser immer negativ aus bzw. sie flackern im Beginn vorübergehend rasch auf (eigene Beobachtung) oder werden erst in den Spätstadien positiv.

Bau und Funktion des Bindegewebes

Die Mutterzelle nicht nur des Bindegewebes, sondern auch des retikuloendothelialen Systems ist die Mesenchymzelle; sie kann sich zum Histiozyt, zum Fibroblast, zur Retikuloendothelzelle oder zum Osteoblast entwickeln. Die Fibroblasten scheiden die kollagenen Fasern und die amorphe Grundsubstanz oder Kittsubstanz ab. Die elastischen Fasern erscheinen später. Die amorphe Grundsubstanz besteht vorwiegend aus Mukopolysacchariden (Hyaluronsäure, Chontroitinschwefelsäure usw.); sie ist eine plastische Substanz, die sich unter der Einwirkung von Enzymen festigen (Polymerisation) oder erweichen (Depolymerisation) kann. Die von den Osteoblasten gebildete Grundsubstanz, das Osteoid, hat starke Kalkfängereigenschaften.

Es ist klar, daß ein so kompliziert aufgebautes Gewebe nicht nur S t ü t z - und A u s f ü l l f u n k t i o n haben kann. Vielleicht noch wichtiger sind die K o l l o i d a l - F u n k t i o n e n, insbesondere bei der Regulation des Wasser- und Salzstoffwechsels. Wohlbekannt ist die Ionenaustauschfunktion der sehr aktiven Oberfläche der Hydroxy-Apatitkristalle besonders der jungen Knochen, aber wir vermuten, daß auch die Kollagenfasern des einfachen Bindegewebes imstande sind, Ionen, insbesondere Cl-Ionen, trocken zu binden (*Fanconi* u. *Kousmine*). Bedeutungsvoll ist auch die Fähigkeit des Bindegewebes, pathologische Stoffe aufzustapeln, zum Beispiel körperfremd gewordenes Eiweiß durch I n s u d a t i o n (*W. W. Meyer*), etwa beim Lupus erythematodes disseminatus, und möglicherweise dadurch weniger schädlich zu machen. Ferner ist das Kollagen eine wichtige A m i n o s ä u r e r e s e r v e, ist doch ungefähr ein Drittel des gesamten Eiweißgehaltes des Gesamtorganismus in ihm aufgestapelt. Nicht zu unterschätzen sind schließlich die A b w e h r f u n k t i o n e n des Bindegewebes gegen infektiöse und toxische Noxen, etwa dank seinem Gehalt an Antiinvasinen (Hyaluronsäure etz.).

Unter dem pathologischen Prozeß ist 2mal die f i b r i n o i d e D e g e n e r a t i o n erwähnt. Nach *v. Albertini* ist das Fibrinoid kein einheitlicher Stoff; man müsse zwei Vorgänge streng auseinanderhalten: der eine ist die fibrinoide Gewebsinfiltration (Insudation), bei der das Gewebe von fibrinartigen Exsudatmassen durchsetzt ist;

Allgemeine Pathologie des Bindegewebes

	Bestandteile	Pathologie
Zellige Bestandteile	Histiozyten, Retikulumzellen, Fibroblasten	1. Histiozytär-lymphozytäre Proliferation, z. B. bei der Dermatomyositis 2. Retikulose, wenn das Makrophagensystem wuchert
Faserige Bestandteile	elastische Fasern	Anetodermie Fibroelastose (z. B. beim Ehler-Danlos-Syndrom)
	kollagene Fasern	fibrinoide Degeneration
amorphe Grundsubstanz		Depolarisation Insudation (fibrinoide Degeneration)
interstitielle Flüssigkeit		Ödeme

es handelt sich um Desintegrationsprodukte von Nukleoproteiden, die gar nicht von den kollagenen Fasern stammen können, da diese gar keine Nukleoproteide enthalten. Der andere Vorgang ist die fibrinoide Nekrose der kollagenen Fasern selber.

Wir wollen uns hier nur mit denjenigen pathologischen Vorgängen des Bindegewebes beschäftigen, die als Reaktionskrankheiten aufgefaßt werden können und von diesen auch die Retikulosen, die Erkrankungen des retikulo-histiozytären Systems nicht berücksichtigen.

Die Kollagenosen

Der Namen Kollagenkrankheit wurde von *Klemperer, Pollak* und *Baehr* 1941 auf Grund ihrer pathologisch-anatomischen Studien beim Lupus erythematodes disseminatus geprägt. Der Begriff der Bindegewebskrankheiten lag damals schon in der Luft, hatte doch im gleichen Jahr *Banks* auf die Verwandtschaft des Lupus erythematodes disseminatus, des Libman-Sacksschen Syndroms, der Dermatomyositis, der generalisierten Sklerodermie und der Periarteriitis nodosa hingewiesen. Auch heute noch faßt man diese Krankheiten unter dem von *Burgess* 1948 gekürzten Namen Kollagenosen im engeren Sinne zusammen.

In einer weiteren Phase wurden auch der akute Gelenkrheumatismus (Polyarthritis rheumatica acuta = Rheumatismus verus), die chronische Polyarthritis (rheumatoid arthritis) und die Serumkrankheit zu den Kollagenosen hinzugezählt. Wir möchten noch die entzündliche Systemerkrankung der Stützorgane, vor allem der Wirbelsäule, die Spondylarthritis ankylopoetica, die Bechterewsche Krankheit hinzufügen.

Da das Bindegewebe mehr oder weniger in jedem Organ enthalten ist und von der Systemaffektion miterfaßt werden kann, ist es nicht verwunderlich, daß man bei einer ganzen Reihe von Krankheiten von Kollagenosen gesprochen hat, so bei der Colitis ulcerosa, der Glomerulonephritis, der Arteriosklerose und sogar bei der Osteoporose; und in der Tat werden vom Lupus erythematodes disseminatus fast alle Organe (s. Tab. 1) in Mitleidenschaft gezogen. Dadurch wird jedoch

Tabelle 1

Symptome des Lupus erythematodes disseminatus

1. Fieber (resistent gegen Antibiotika)
2. Arthralgie und Arthritis
3. Exantheme: ödematöse und schuppende Erytheme — Atrophodermie, Purpura
4. Nagelveränderungen bis zum Raynaudschen Phänomen
5. Kreislaufstörungen: Tachykardie, Hypertonie, Endocarditis verrucosa Typ Libman-Sacks, Perikarditis
6. Lungenveränderungen: Fibrosen, Atelektasen, Pleuritiden
7. Glomerulonephritis
8. Splenomegalie, Lymphknotenschwellung
9. Neurologische und psychische Störungen, Stauungspapillen
10. Hämato-serologische Befunde
    a) Anämie, meist hämolytisch
    b) Leukopenie mit Linksverschiebung und Lymphopenie
    c) Thrombopenie
    d) Erhöhte Senkungsreaktion
    e) Hypergammaglobulinämie
    f) Thymolturbidität erhöht
    g) L. E. - Zellen

der Begriff der Kollagenkrankheit völlig verwässert und kaum brauchbar. Mit Recht warnt *Klemperer* selber und auch *von Albertini* vor dem Mißbrauch des Namens „Kollagenkrankheit". Jedenfalls dürfe man ihn nicht als klinische Diagnose gebrauchen und auf eine weitere Differentialdiagnose verzichten.

Im folgenden möchte ich nun einige Kollagenosen hervorheben, mit denen wir eigene Erfahrungen gesammelt haben:

Tabelle 2

Statistik der im Kinderspital Zürich in den Jahren 1943—1958 beobachteten Kollagenosen

Kollagenosen im engeren Sinne:			
Lupus erythematodes disseminatus	3	(1)	
Generalisierte Sklerodermie		(1)	
Dermatomyositis	9		
Periarteriitis nodosa	0		
Polyarthritische Formen:			
Rheumatismus verus (Polyarthritis rheumatica acuta)	88		
Subsepsis allergica *Wissler*	13*		
Chronische Polyarthritis (rheumatoid arthritis)			
mit Allgemeinreaktionen	12		57
ohne Allgemeinreaktionen	45		
Monarthritis subacuta (?)	4		
Arthrosis deformans rein degenerativer Natur	1		
Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus *Bechterew)*	1		

(in Klammern zweifelhafte Fälle)
* zwischen 1937 und 1956

Aus dieser Statistik geht hervor, daß der Rheumatismus verus und die chronische Polyarthritis, besonders die Formen ohne wesentliche Allgemeinreaktionen, weitaus am häufigsten vorkommen, gefolgt, zahlenmäßig, von der Subsepsis allergica *Wissler,* während die Kollagenosen im eigenen Sinne, abgesehen von der Dermatomyositis, im Kindesalter recht selten sind.

Die Kollagenosen im engeren Sinne

Ich möchte mit dem **Lupus erythematodes disseminatus** beginnen, weil er seinerzeit nicht nur *Klemperer,* sondern auch uns die tiefsten Einblicke in das Wesen der Kollagenosen zu tun gestattete. Wie man aus Tab. 1 ersehen kann, sind die Symptome äußerst vielfältig; gar nicht so selten fehlen einzelne als Kardinalsymptome betrachtete völlig; so gibt es einen Lupus erythematodes sine lupo, d. h. ohne Hautmanifestationen, die bis vor wenigen Jahrzehnten die einzigen bekannten Symptome der Krankheit waren. Heute kennt man ein nahezu absolut beweisendes Kriterium, nämlich den Nachweis der L. E. - Zellen. Es ist das Verdienst *Hargraves u. Mitarb.,* 1948, und *Hasericks u. Bortz',* 1949, die Entstehung dieser Lupus-erythematodes-(L.E.-)Zellen aufgeklärt zu haben: Ein in der γ-Globulin-Fraktion des Plasmas enthaltener Autoantikörper (L.E.-Faktor) im Blute des Lupus-erythematodes-Patienten bewirkt, wenn man ihn auf das Blut oder das Knochenmark des Patienten oder eines Gesunden einwirken läßt, eine Depolarisation und Verfilzung des Kernes der Leukozyten (1. Phase); die amorphe Kernmasse wird sodann aus der Zelle ausgestoßen, und gesunde Leukozyten ordnen sich rosettenförmig um sie herum (2. Phase); schließlich wird die amorphe Kernmasse von einem Leukozyten phagozytiert; sie drängt dann als homogene eosinophile, unscharf begrenzte Masse den basophilen Kern des Mikrophagen, meist ebenfalls eines Leukozyten, an die Peripherie der Zelle und plattet ihn ab (Entstehung der L.E.-Zelle in der 3. Phase — s. Abb. 2).



Abb. 2: Die drei Phasen des L.-E.-Phänomens. Bei III die typische L.-E.-Zelle (Aus dem „Lehrbuch der Pädiatrie" von Fanconi und Wallgren, 5. Aufl.).

Dieser für die Diagnose entscheidende In-vitro-Prozess spielt sich auch im Körper des Patienten ab: Die durch die Autoimmunisation körperfremd gewordenen Kernmassen werden in die Grundsubstanz des Bindegewebes eingelagert, insudiert; und so entsteht wahrscheinlich unter Mitwirkung des auf die Einlagerung reagierenden Bindegewebes das nukleinsäurehaltige fibrinoide Degenerat. Es ist diese fibrinoide Degeneration, die überall im Körper des Patienten, besonders in den bindegewebsreichen Organen, wie Haut, Gelenken und Blutgefäßen, die für die Krankheit mehr oder weniger typischen Symptome auslöst.

Während wir 1941 *(H. Tobler)* ein 9j. Mädchen, ohne daß wir die Diagnose stellten, an einer atypischen verrukösen Endokarditis *(Libman-Sacks)* verloren, gelang es uns in den letzten Jahren, einen 9j. Knaben *(K. Schärer),* der moribund ohne Diagnose eingeliefert wurde, durch Prednison symptomfrei zu bekommen und nach einem Rezidiv zuerst mit, dann ohne Prednison mit dem Antimalariapräparat Nivaquine und Butazolidin praktisch zu heilen. Die Malariamittel Resochin, Nivaquine, Camoquin usw. sind heute beim Lupus erythematodes die Mittel der Wahl, nur tritt die Wirkung erst nach Wochen ein, und man muß sie sehr lange, vielleicht über Jahre, verabreichen. Die einzigen bisher beschriebenen Schädigungen sind Hornhauttrübungen, die sich aber nach Weglassen des Mittels zurückbilden *(Hobbs u. Calnan).*

Während ich noch nie die Diagnose Periarteriitis nodosa stellen konnte, haben wir neun Fälle von **Dermatomyositis** eingehend, zum Teil viele Jahre hindurch studieren können *(Giedion, Spahr und Brenn).* Niemals konnten wir L.E.-Zellen nachweisen. Typische Serumeiweißveränderungen fehlen; die unregelmäßige Erhöhung der α_1- und α_2- und γ-Globuline bei deutlich vermindertem Albumin ist durchaus unspezifisch. Der Antistreptolysintiter war in allen unseren Fällen nicht erhöht, mit einer Ausnahme, wo er dreimal mit jedem neuen Schub der Krankheit gewaltig anstieg; zu Beginn zweier dieser Schübe wurden jeweils hämolytische Streptokokken im Rachen nachgewiesen, wie wenn die Streptokokkeninfektion den Schub ausgelöst hätte. Auch der stark erhöhte Transaminasetiter im akuten Schub beweist uns den starken Abbau der Muskulatur und ist durchaus unspezifisch; brauchbarer scheint das Elektromyogramm zu sein, das ein Myopathiebild gibt, ohne daß es die Entscheidung zwischen primär degenerativer oder primär entzündlicher Natur zu fällen erlaubt.

Die Kardinalsymptome der Dermatomyositis finden sich, wie der Name auch besagt, erstens an der Haut (zuerst Ödeme und Rötung im Gesicht, besonders periorbital und an der Streckseite der Gelenke, dann Atrophodermie und Poikilodermie); zweitens in den Muskeln (Schmerzen, Steifigkeit, Verkalkungen bis zur Calcinosis universalis). Dazu gesellen sich häufig Gingivitis, interstitielle Myokarditis und Lungenfibrose. In einem unserer Fälle verstärkte sich die Lungenfibrose wesentlich während einer scheinbar erfolgreichen Prednisonbehandlung (Abb. 3, S. 607). Die Lungenfunktionsprüfung *(Bühlmann)* ergab eine starke Einschränkung der Vitalkapazität bei noch ordentlichem Ausatmungsdruck.

Über die Ursachen der Dermatomyositis schreibt *Schuermann,* „daß bisher jeder Anhalt für eine einheitliche Ätiologie fehlt". Hochinteressant sind die Beziehungen zu malignen Tumoren; nach *Schuermann* kommen sie mindestens fünfmal häufiger vor als bei einer annähernd entsprechend zusammengesetzten Normalbevölkerung. Es scheint, daß gewisse Tumoren und auch Leukämien Stoffe produzieren können, die das Bindegewebe im Sinne einer Dermatomyositis reizen. Es ist interessant, daß das Karzinoid des Dünndarms, das mit einer Überproduktion des Hormons Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aus den gelben Zellen des Dünndarms auch Bindegewebsveränderungen hervorrufen kann, und zwar 1. zuckergußähnliche Endokardverdickungen im rechten Herzen (auch die Libman-Sackssche Endokarditis beim Lupus erythematodes bevorzugt das rechte Herz!), als ob durch die Lungenpassage des Blutes das Serotonin oder eine andere bindegewebsaktive Substanz inaktiviert würde, 2. eigenartige Hautveränderungen, die an diejenigen des Lupus erythematodes oder der Dermatomyositis erinnern, und 3. Verdickungen des Beckenbindegewebes, vielleicht infolge Anhäufung bindegewebsaktiver Stoffe im Becken, die von den Karzinoidmetastasen im Abdomen ausgehen *(Hedinger).*

Therapeutisch werden bei der Dermatomyositis Kortikosteroide, insbesondere Prednison, empfohlen, jedoch erlebten wir Heilungen sogar einer schweren Carcinosis universalis, bevor die Kortikosteroide bekannt waren. Meine Erfahrungen mit Malariamitteln sind zu gering; einmal löste Resochin einen schweren Schub aus, allerdings hatte ich vorher das monatelang gegebene Prednison weggelassen.

Die **generalisierte Sklerodermie** kommt im Kindesalter kaum vor. In dem einzigen von mir beobachteten Falle begann das Leiden mit acht Jahren als Reynaudsche Krankheit, dann stellten sich atrophische und teleangiektatische Prozesse im Gesicht ein. Im Blute fand man Kältehämolysine gegen mit Trypsin vorbehandelte Erythrozyten und Kälteagglutinine, die vielleicht die Nekrose und Hautveränderungen an Händen, Füßen und Gesicht, also an den der Kälte ausgesetzten Körperpartien erklären.

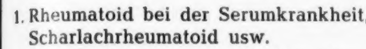
In unserem ersten Falle von **kongenitaler Analgie** (Schmerzindifferenz) glaubten wir zuerst an eine generaliserte Sklerodermie wegen den ausgedehnten narbig-atrophischen, zu Verstümmelung der Akren führenden Veränderungen der Haut, wozu sich noch multiple chronische osteomyelitische und malazische Knochenprozesse hinzugesellten. In allen drei von uns *(Fanconi u. Ferrazini)* beobachteten Fällen hatte das Fehlen der Schmerzempfindung die Haut an exponierten sowie die Knochen an stark belasteten Stellen gegenüber Mikro- und Makrotrauma wehrlos gemacht. Hier handelt es sich also um eine recht durchsichtige Reaktion des Bindegewebes auf Traumata, wozu sich allerdings noch eine Bereitschaft zur Degeneration des Bindegewebes hinzugesellt, denn auch sehr gehütete Operationswunden hinterließen atrophische Narben.

Überblicken wir die bisher analysierten Kollagenosen oder, richtiger, Bindegewebskrankheiten, so sehen wir eine Vielzahl ätiologischer Faktoren am Werke: Autoimmunkörper, bindegewebsaktive, von Tumoren produzierte Stoffe, Kältehämolysine und -agglutinine, Fehlen der Abwehr infolge Schmerzindifferenz. Zweifellos gibt es noch viele andere Ursachen; die Kollagenosen sind eine ätiologische Vielheit; gemeinsam ist nur die krankhafte Bindegewebsreaktion. Vielleicht läßt sich eine Gruppe von Kollagenosen im engeren Sinne herausschälen, bei denen eine Allergie in der Regel gegen Autoallergene im Spiele ist und die auf Kortikosteroide gut ansprechen; zweifellos gehört der Lupus erythematodes disseminatus zu dieser Gruppe.

Mit Polyarthritis einhergehende Kollagenosen

Die bisher erwähnten klassischen Kollagenosen sind seltene Krankheiten. Viel wichtiger für den Arzt sind der Rheumatismus verus und die chronische Polyarthritis. Gehen wir von der Polyarthritis, die allerdings gelegentlich auch bei den Kollagenosen im engeren Sinne vorkommt, als Einleitungsprinzip aus, so gelangen wir zu folgendem Schema:

Tabelle 3



1. Rheumatoid bei der Serumkrankheit, Scharlachrheumatoid usw.
2. Rheumatismus verus (Morbus rheumaticus)
3. Subsepsis allergica *Wissler*
4. Polyarthritis chronica = „rheumatoid arthritis"
   a) mit starker Allgemeinreaktion (*Stillsche* Krankheit)
   b) mit geringer Allgemeinreaktion (primär chronische Arthritis deformans)
5. Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus *Bechterew*)
6. Arthrosis deformans rein degenerativer Natur



Am Krankenbett ist es meist leicht möglich zu entscheiden, welche der sechs Diagnosen zutrifft; aber ab und zu stößt man auf Übergangsformen, was die aktuellen Symptome oder/und den Verlauf anbetrifft.

Leider haben uns bisher die meisten **serologischen Methoden** differentialdiagnostisch im Stich gelassen. Fast alle Kollagenosen haben eine stark beschleunigte Senkungsreaktion als Ausdruck der Zunahme der Globuline, speziell der γ- und α-Globuline. Auch die meisten anderen serologischen Reaktionen, die auf einer Dysproteinämie beruhen, sind polyvalent. Bisher kennt man nur den L. E. - Faktor des Lupus erythematodes disseminatus als spezifische, eine besondere serologische Reaktion gebende Plasmaeiweißfraktion, ferner den Antistreptolysintiter, der diagnostisch von hohem Wert ist, weil er den Rheumatismus verus von den andern Kollagenosen zu unterscheiden erlaubt. Allerdings kann jede Streptokokkeninfektion des Respirationstraktes usw., die mit dem Grundprozeß nichts zu tun hat, den Titer wenigstens vorübergehend erheblich steigern. Andererseits gibt es Fälle von Febris rheumatica mit keinen oder äußerst geringfügigen Gelenk- und Herzsymptomen, die nur am oft enorm gesteigerten Antistreptolysintiter (bis 3000 E) zu erkennen sind. Die Diagnose Febris rheumatica sine rheumatismo ist wegen der therapeutischen und vor allem prophylaktischen Vorkehrungen mit Penicillin, das monate- und eventuell jahrelang gegeben werden muß, von großer Bedeutung.

Dagegen haben uns die Agglutinationsreaktionen auf lebende Streptokokken, die Agglutination mit Schaferythrozyten nach *Nana Svartz*, der Nachweis des C-reaktiven Proteins (Antikörper auf das somatische Polysaccharid C des Pneumokokkus), weil alle viel zu unspezifisch, differential-diagnostisch im Stiche gelassen.

Der Streptokokkus als wichtigster, wenn nicht gar als einziger Erreger ist eigentlich nur beim Scharlachrheumatoid und beim Rheumatismus verus nachgewiesen. Dieser, besonders die Karditis, sind als über das Ziel hinausschießende Reaktionen auf den Streptokokkus, also als Abwehrkrankheiten aufzufassen. Dagegen spielt der Streptokokkus bei der Polyarthritis chronica, wenn überhaupt, eine ganz untergeordnete Rolle; dementsprechend ist der Antistreptolysintiter fast nie erhöht. Die meisten Autoren verneinen, daß sich eine Polyarthritis chronica aus einem Rheumatismus verus entwickeln könne.

Die **Subsepsis allergica Wissler** mit den viel auffälligeren allergischen Manifestationen (Urtikaria, Eosinophilie bei starker Leukozytose!) ist so typisch, daß der Kenner die Diagnose rasch stellen bzw. vermuten wird. Eine eingehende Studie ist soeben (1958) von *H. Wissler* in den „Helvetica Paedriatrica Acta" publiziert worden. Die Subsepsis allergica bevorzugt das Kleinkindesalter jenseits der Säuglingsperiode und kann, wenn sie nicht ausheilt, in seltenen Fällen in eine Polyarthritis chronica (einmal bei den 15 Fällen von *Wissler*) übergehen. Von den 58 Fällen der Literatur sind 5 an der Krankheit gestorben, 48 geheilt und 5 in eine Polyarthritis chronica übergegangen. Prednison wirkt gut; in einem meiner letzten Fälle scheint auch Resochin, zunächst zusammen mit Prednison in absteigenden Dosen, sehr günstig zu wirken (Abb. 4).

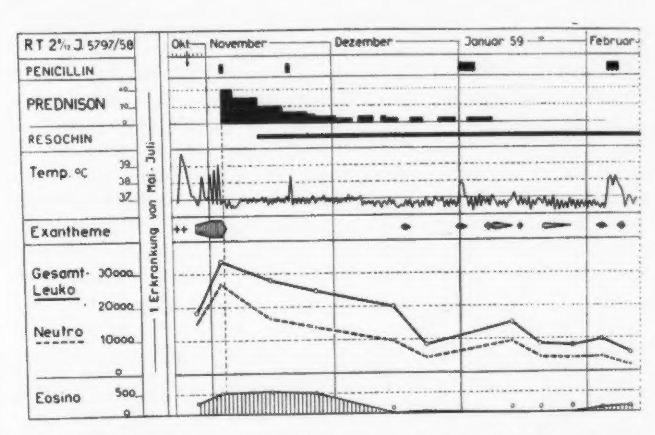


Abb. 4: Subsepsis allergica. R. Thierry, 3j. Erster Schub der Subsepsis mit 2¼ Jahren (Mai 1958); unter Cortison rasche Remission. Nach wenigen Wochen Rückfall mit monatelang dauerndem Fieber und urtikaria-ähnlichen Hauteruptionen. Arthralgie. Bei der Spitalaufnahme am 27. 10. 1958 mit 2⅔ Jahren hochfebril, Leukozytose, Eosinophilie, ausgedehnte urtikaria-ähnliche Effloreszenzen besonders an den Knien und Oberschenkeln. Antistreptolysintiter 25 E. C-reaktives Protein + +. Prompte Besserung auf Prednison, das unter dem Schutz von Resochin weggelassen werden kann. Zur Zeit ist das Kind praktisch geheilt. Das C-reaktive Protein ist negativ geworden.

Bei der **Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew)** handelt es sich um eine auch familiär vorkommende Systemerkrankung der Stützorgane, vor allem der Wirbelsäule (Bandscheiben und Interkostalgelenke). Sie kommt vorwiegend bei Männern vor, während die Polyarthritis chronica beide Geschlechter in gleichem Maße befällt. Das Prodromalstadium (ziehende flüchtige Schmerzen im Bereich der Gelenke und Muskulatur, Tendinosen und Periostosen, Iritis) sowie das Frühstadium (Befall der Iliosakralgelenke, gürtelförmige radikuläre Schmerzen am Thorax, Einschränkung der Beweglichkeit vor allem der Lendenwirbelsäule, Exazerbierung der Schmerzen zwischen 3 und 5 Uhr morgens) kommen schon im Kindesalter vor. Das Vollbild (progrediente Versteifung der Wirbelsäule, zahlreiche, sehr schmerzhafte Periostosen und Tendinosen an den Ansätzen der Oberschenkelmuskeln) und schließlich die vollständige Versteifung der Wirbelsäule kommen im Kindesalter nicht vor. Eine frühzeitig einsetzende Therapie mit Pyrazolderivaten, besonders mit Butazolidin (0,4 g/m^2), und eine vorsichtig dosierte physikalische Therapie können den Prozeß aufhalten. Die Röntgentherapie ist im Wachstumsalter wegen der dadurch gesteigerten Bereitschaft zu Leukämie und Malignomen kontraindiziert. Kortikosteroide soll man auf akute, sehr schmerzhafte Schübe beschränken.

Gar nicht so selten beginnt eine **Polyarthritis chronica** monoartikulär und veranlaßt eine Reihe von Fehldiagnosen (traumatische Distorsion, Tbc. usw.); die stark beschleunigte Senkungsreaktion, das Befallenwerden anderer Gelenke in der Folge, die günstige Wirkung von Hydrocortison, intraartikulär appliziert, erlauben die richtige Diagnose zu stellen. Andererseits kann eine Polyarthritis chronica fast alle Gelenke befallen, sie durch Destruktion des Knorpelüberzuges völlig immobilisieren, ja gelegentlich zu Verkalkungen der Muskelfaszien und Sehnen in Gelenknähe führen, so daß ähnliche, wenn auch viel diskretere Röntgenbilder wie bei der Dermatomyositis gefunden werden.

Einen gewaltigen Fortschritt in der Behandlung der Polyarthritis chronica bedeuten neben dem Prednison die Malariamittel, insbesondere das Resochin. Schwerste Fälle mit großen Gelenkergüssen und weitgehender Immobilisierung werden im Laufe der Monate praktisch beschwerdefrei. Wir beginnen mit Prednison und Resochin (zuerst zwei Tabletten täglich), allmählich reduzieren wir das Prednison und das Resochin auf eine, ja gelegentlich bis auf eine halbe Tablette. Dann schalten wir pro Woche 3—4 Tage Prednisonpausen ein, schließlich fah-

ren wir monate-, vielleicht jahrelang nur mit Resochin weiter. Die Resultate sind verblüffend; auch die Senkungsreaktion normalisiert sich langsam, und die Kinder können ein normales Leben führen.

Mit dem Wort Kollagenosen werden eine ganze Reihe Krankheitsbilder zusammengefaßt, die man bis dahin als völlig verschieden auffaßte. Was für die Zusammengehörigkeit dieser Krankheiten spricht, sind die auf einer Dysproteinämie beruhende serologische Reaktionen, die günstige Wirkung des Cortisons auf die meisten Fälle, der zeitliche Übergang der einen Form in die andere und schließlich die von amerikanischen Autoren beschriebene Malignisierung durch zu intensive Steroidtherapie, etwa die Umwandlung einer Polyarthritis chronica oder einer generalisierten Sklerodermie in einen Lupus erythematodes disseminatus oder in einer Periarteriitis nodosa.

Bedeutet die Einführung des Begriffes Kollagenkrankheit eine revolutionäre Umgestaltung der analytischen pathologischen Anatomie *(Uehlinger)*, oder ist er eine unglückliche Schöpfung, die die Situation nicht geklärt hat *(v. Albertini)*?

Jedenfalls hat die „terrible simplification" uns gezwungen, eine ganze Reihe von Krankheiten mit viel größerem Interesse ins Auge zu fassen; sie hat zum mindesten heuristisch gut gewirkt.

Schrifttum: von Albertini, A.: Diskussionsbemerkung, in Helv. Paed. Acta, 12 (1957), S. 18. — Fanconi, G.: Les maladies du collagène (les collagénoses). Encyclopédie medico-chirurg. vol. "Nutrition" fasc. 10506 (1958), H 10. — Fanconi, G. u. Ferrazzini, F.: Kongenitale Analgie. Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 79. — Fanconi, G. u. Rossi, E.: Die Kollagenkrankheiten. Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 1. — Hobbs, H. E. u. Calnan, C. D.: The ocular complications of Chloroquine Therapy. Lancet (1958), I, S. 1207. — Giedion, A.: Dermatomyositis. Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 20. — Hedinger, Ch. u. Gloor, R.: Metastasierende Dünndarmkarzinoide, Trikuspidalklappenveränderungen und Pulmonalstenose, ein neues Syndrom. Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 942. — Kousmine, C.: Métabolisme chloré dans la néphrose lipoidique, rôle du chlore dans la genèse de l'oedème. Helv. paediat. Acta, 1 (1945), S. 5; Helv. Paed. Acta, 2 (1946), S. 36. — Meyer, W. W.: zit. bei v. Albertini. — Schärer, K.: Über einen Fall von kindlichem Lupus erythematodes generalisatus mit eigenartigen Knochenveränderungen. Helv. paediat. Acta, 13 (1958), S. 40. — Spahr, A. u. Brenn, H.: Die Calcinosis interstitialis bei Dermatomyositis. Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 48. — Tobler, H.: Über einen Fall von Libman-Sacksscher Krankheit. Helv. paediat. Acta, 1 (1945), S. 515. — Uehlinger, E.: Diskussionsbemerkung. in Helv. paediat. Acta, 12 (1957), S. 17. — Wissler, H.: Subsepsis allergica. Helv. paediat. Acta, 13 (1958), S. 405. — Schuermann, H.: Dermatomyositis. Erg. Inn. Med. Kinderheilk. Neue Folge, 10 (1958), S. 427. — Banks, B. B.: New England J. Med., 225 (1941), S. 433. — Svartz, N.: Bull. Schweiz. Akademie med. Wiss., 12 (1956), S. 99.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Fanconi, Univ.-Kinderklinik, Zürich

DK 616 - 018.2

Aus der Dermatologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *K. W. Kalkoff*)

Zur Unterscheidung verschiedener Purpuraformen auf Grund morphologischer Kriterien mit besonderer Berücksichtigung der Purpura pigmentosa progressiva*)

von K. W. KALKOFF

Zusammenfassung: Unter den durch Erythrozytenaustritte charakterisierten Krankheitszuständen ist die den vaskulären hämorrhagischen Diathesen einzuordnende, ätiologisch ungeklärte Purpura pigmentosa progressiva (Purpura anularis teleangiektodes Majocchi, Morbus Schamberg, Dermatite lichénoide purpurique et pigmentée *[Gougerot* u. *Blum]*) außerhalb der Dermatologie nur wenig bekannt. Sie läßt sich auf Grund klinischer, kapillarmikroskopischer und histologischer Kriterien gut gegenüber anderen Purpuraformen abgrenzen. Histologisch ist ein lymphohistiozytäres Infiltrat, eine intra- und extrazelluläre Hämosiderinablagerung (klinisch Pigmentierung) und das Fehlen von Fibrin charakteristisch. Kapillarmikroskopisch ergibt sich durch die um die Schaltstücke auftretenden Erythrozytenaustritte ein typischer Befund. Aus den histologischen und kapillarmikroskopischen Befunden wird das Aussehen der klinischen Erscheinungen abgeleitet. 1. Die besonders feinen punktförmigen Petechien (Schaltstückblutungen). 2. Die herdförmigen, gleichmäßigen Rötungen (Gefäßerweiterungen bzw. Gefäßneubildungen). 3. Die Knötchenbildungen (lymphohistiozytäres Infiltrat). 4. Die bräunliche Pigmentierung (Hämosiderinspeicherung). 5. „Ekzemähnliche" Erscheinungen (reaktiv epidermal mit Akanthose und Hyperkeratose wegen des Heranreichens des kutanen Infiltrates an die Epidermis). Schließlich wird das Krankheitsbild geprägt durch die bisweilen erkennbare Tendenz der zentralen Rückbildung von Krankheitsherden bei peripherem Fortschreiten und durch die Lokalisation (bevorzugt untere Extremität, Gesäßregion, aber auch übriger Körper). Die Bedeutung einer „morphologischen Betrachtungsweise" wird demonstriert.

Summary: Among those diseases characterized by extravasation of erythrocytes the purpura pigmentosa progressiva (purpura anularis teleangiectodes Majocchi, Morbus Schamberg Dermatite lichénoide purpurique et pigmentée *[Gougerot* and *Blum]*) is only little known outside the field of dermatology. This disease, the aetiology of which is unclarified, belongs to the group of vascular haemorrhagical diatheses. It can readily be demarcated from other forms of purpura by clinical, capillary-microscopical, and histological criteria. Histological characteristics are a lymphohistiocytic infiltrate, an intra- and extracellular deposition of haemosiderin (clinical pigmentation), and absence of fibrin. A typical finding in the microscopy of the capillaries is an escape of erythrocytes occurring around the area of the intermediary links. The clinical picture is a mirror of the histological and capillary microscopical findings. 1. The particularly small dot-like petechiae (haemorrhages of the intermediary links). 2. The focus-like uniform reddenings (dilatations of the blood-vessels, or new formations of blood-vessels). 3. Formation of nodules (lymphohistiocytic infiltrate). 4. The brownish pigmentation (haemosiderin storage). 5. "eczema-like" symptoms (reactive epidermal with acanthosis and hyperceratosis, because the cutaneous infiltrate reaches as far as the epidermis). Finally, the clinical picture is characterized by the often noticeable tendency to central retrogression of lesions and simultaneous peripheral progression as well as by localization (lower extremities, gluteal region, also the rest of the body). The importance of a morphological point-of-view is pointed out.

Résumé: Parmi les maladies caractérisées par des diapédèses érythrocytaires, la purpura pigmentosa progressiva (Purpura anularis teleangiektodes Majocchi, Morbus Schamberg, Dermatite lichénoïde purpurique et pigmentée [Gougerot et Blum]) n'est que peu connue en dehors de la dermatologie. Cette affection dont l'étiologie n'est pas élucidée, rentre dans la catégorie des diathèses hémorrhagiques vasculaires. L'examen clinique, le microscope capillaire, l'histologie fournissent des critères qui permettent de bien la distinguer des autres formes de purpura. Ce qui est caractéristique du point de vue histologique c'est un infiltrat lymphohistocytaire, un dépot d'hémosidérine intra- et extra cellulaire (pigmentation clinique) et l'absence

*) Nach einem Vortrag auf dem Deutschen Kongreß für ärztliche Fortbildung in Berlin.

de fibrine. Les diapédèses érythrocytaires, apparaissant autour des pièces intermédiaires, donnent au microscope capillaire un résultat typique.

L'aspect des phénomènes cliniques se déduit des résultats fournis par l'histologie et le microscope capillaire.

1) les pétéchies punctiformes particulièrement fines (hémorrhagie des pièces intermédiaires)

2) les rougeurs d'érythème régulières et en forme de foyer (dilatation vasculaire ou néoformation vasculaire)

3) les formations de nodules (infiltrat lymphohistiocytaires)

4) la pigmentation brunâtre (accumulation d'hémosidérine)

5) symptômes « eczémateux » (réaction épidermique avec acanthose et hyperkeratose, l'infiltrat cutané s'approchant de l'épiderme). Enfin l'aspect clinique est caractérisé par la tendance parfois reconnaissable à la régression centrale de foyers morbides tandis qu'ils progressent à la périphérie et par la localisation (de préference aux extrémités inférieures dans la région du postérieur, mais aussi sur le reste du corps. L'auteur démontre l'importance « d'envisager les choses du point de vue morphologique ».

Alle Zustromstörungen — bedingt durch funktionelle oder organische Veränderungen mittelgroßer und kleiner Arterien — und alle Abflußbehinderungen — als Folge von Krankheitszuständen der Venen entsprechender Größenordnung — können zu Hautveränderungen führen. Temperatur- und Farbänderungen der Haut, Ödeme, Atrophien und Sklerosierungen, Nekrobiosen und Ulzerationen sowie Pigmentablagerungen und schließlich auch ekzematöse Veränderungen entstehen als Folge derartiger Störungen. Ich brauche als Beispiel nur an die Hauterscheinungen beim varikösen Symptomenkomplex zu erinnern.

Es treten nun aber auch Hauterscheinungen als Folge von Störungen des Kapillarbettes, der terminalen Strombahn auf. Diese im Bereich der kleinsten Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und kleinsten Venen — also in dem Abschnitt des Gefäßsystems, der für den Stoffwechsel zwischen strömendem Blut und Gewebe entscheidend ist — auftretenden, sogenannten lokalen Kreislaufstörungen sind uns beim Tier aus der tierexperimentellen Lebendbeobachtung gut bekannt. Im Hinblick auf Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten meines Mitarbeiters *Illig**).

Es sind vor allem methodische Schwierigkeiten, die es bisher unmöglich machen, entsprechende Kenntnisse beim Menschen zu gewinnen. Ergebnisse vom Tier auf den Menschen zu übertragen, ist aber — wenn überhaupt — nur mit großer Reserve möglich. Es ist daher über den Mechanismus der örtlichen Kreislaufstörungen beim Menschen noch vieles ungeklärt. Um etwas einigermaßen Gesichertes darlegen zu können, möchte ich mich auf eine Sonderform der terminalen Kreislaufstörung beschränken, in die wir aus methodischen Gründen bessere Einblicksmöglichkeiten haben und bei der Erythrozytenaustritte aus der terminalen Strombahn Leitsymptom sind. Die hierbei auftretenden Erscheinungen an der Haut gehören in den Formenkreis der Purpura.

Werden die durch Erythrozytenaustritte charakterisierten Krankheitszustände pathogenetisch eingeteilt, so unterscheiden wir nach *Koller* A) Koagulopathien, B) Thrombopathien und C) vaskuläre hämorrhagische Diathesen oder Vasopathien. Die wichtigsten Krankheitsformen der Gruppe C), auf denen das Schwergewicht meiner Ausführungen liegen soll, sind a) die anaphylaktoide Purpura und b) die außerhalb der Dermatologie bisher wenig bekannte Purpura pigmentosa progressiva.

Wie läßt sich die Purpura pigmentosa progressiva gegenüber der anaphylaktoiden Purpura abgrenzen? Die genannten Purpurakrankheiten können eben nicht nur auf Grund pathogenetischer Unterschiede, sondern auch, bei Berücksichtigung histologischer und kapillarmikroskopischer Befunde, auf Grund ihrer Morphologie unterschieden und eingeteilt werden. Eine derartige Betrachtungsweise ermöglicht nicht nur die Abgrenzung der Purpura pigmentosa progressiva, dieser in der Praxis meist verkannten, gar nicht so seltenen Purpuraform, sondern verschafft auch Einblicke in die Morphogenese der verschiedenen Purpuraformen. Das ist deshalb wertvoll, weil eine richtige Vorstellung von der Morphogenese die Analyse von Hauterscheinungen und damit eine klinische Blickdiagnose sehr erleichtert.

*) Zur Methodik der tierexperimentellen Lebendbeobachtung örtlicher Kreislaufstörungen und zur Anwendung ihrer Ergebnisse auf die Klinik. (Hautarzt 7 [1956], S. 289).

Aus Verständigungsgründen möchte ich auf eine von meinen Mitarbeitern *Illig* und *Macher* entworfene schematische Darstellung hinweisen, die anschaulich macht, was sich bei kapillarmikroskopischer Betrachtung der

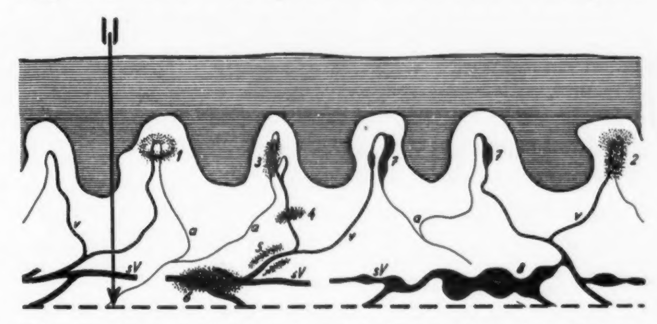


Abb. 1: Verschiedene Möglichkeiten von petechialen Blutaustritten in der Haut nach Illig und Macher. Der Pfeil gibt an, wie weit die Haut kapillarmikroskopisch einsehbar ist

a = Arteriole — v = Venole (Sammelvenchen) — sV = subpapilläre Vene
1 = ringförmige Schaltstückblutung
2 = Schaltstück + Schenkelblutung
3 = Kapillarschenkelblutung
4 = venoläre Blutung, Austritt punktförmig
5 = streifenförmige, „körnige" Venolenblutung
6 = kompakte subpapilläre Venenblutung, unscharfe Begrenzung bei kapillarmikroskopischer Betrachtung
7 = Schaltstück-Ektasie
8 = petechienähnliche Ektasie

Haut über Erythrozytenaustritte aussagen läßt (Abb. 1). Es lassen sich mit dieser Methode kapilläre und venöse Blutungen gut unterscheiden. Die kapilläre, an das Schaltstück oder an den Kapillarschenkel oder an beide gebundene Blutung erscheint infolge der seitlichen Begrenzung durch die Papillen von oben gesehen kreisförmig begrenzt, während die tiefer liegenden venösen (subpapillären Venen) bzw. venolären (schräg in die Tiefe ziehende Sammelvenen) unschärfer begrenzt, im allgemeinen größer sind und tintenklecksartig oder manschettenförmig aussehen. Venöse, venoläre und kapilläre Blutaustritte können kombiniert vorkommen (Abb. 2, wie alle folgenden S. 607 bzw. 608).

Die histologischen Veränderungen der Blutungsübel lassen sich im wesentlichen auf drei Grundformen zurückführen.

Bei der ersten Form handelt es sich fast ausschließlich um Erythrozytenaustritte ohne erkennbare Veränderungen von seiten der Gefäße, bei Fehlen anderweitiger Zellelemente. Derartige histologische Veränderungen finden sich bei der thrombopenischen Purpura und beim Saugglockentest.

Die zweite Form setzt sich aus Veränderungen zusammen, die denen des Arthusphänomens entsprechen. Wie bei dieser „Sofortreaktion" (immediate type) überwiegt die serös-exsudative Komponente und damit im Gesamtbild die Entzündung. Es finden sich Gefäßveränderungen mit Schwellung, Degeneration und später auch Proliferation der Endothelzellen. Wie bei der ersten Form treten Erythrozyten aus den Venen und Venolen sowie aus den Kapillaren aus, wobei die Schaltstückblutungen aber zurücktreten. Weiterhin finden sich — und das ist ein besonders charakteristisches Merkmal — polymorphkernige Leukozyten (Abb. 3a) und Kerntrümmer dieser Leukozyten (Leukoklasie) sowie Fibrin, das ebenso wie die Leukozyten bei den anderen Grundformen fehlt. Diese zweite Form finden wir bei der anaphylaktoiden Purpura (Abb. 3b) bzw. bei der Purpura Schönlein-Henoch und bei einer Reihe von Arznei-

mittel-Überempfindlichkeiten, die in diese Purpuragruppe gehören.

Bei der dritten Grundform finden sich ebenfalls Endothelschwellung, Degeneration und Proliferation der Kapillarendothelien. Die Gefäßausschnitte sind in bisweilen erheblicher Zahl vermehrt. Wahrscheinlich handelt es sich um neugebildete Gefäße. Ein besonders charakteristischer Unterschied gegenüber den anderen Formen liegt in dem Vorhandensein eines lymphohistiozytären Infiltrates (Ab. 3c) und darin, daß die Erythrozytenaustritte weitgehend um die Schaltstücke auftreten, ein Befund, der kapillarmikroskopisch (Abb. 2) besonders deutlich wird und der es möglich macht, gerade diese Krankheit kapillarmikroskopisch leicht zu diagnostizieren. Daneben sind als weiterer auffallender Befund die intrazelluläre Hämosiderinablagerung (klinisch Pigmentierung) zu vermerken und das Fehlen von Fibrin. Es liegt also ein Typ der Entzündung vor, der morphologisch dem entspricht, was als Tuberkulintyp bzw. als Spätreaktion und von *Letterer* auf Grund der Verschiedenheit der gegen die einzelnen Antikörper gebildeten Antigene *(H. Schmidt)* im Gegensatz zur anaphylaktisch-hyperergischen Entzündung als allergisch-hyperergische Entzündung beschrieben wird.

Dieses histologische Substrat findet sich bei verschiedenen, vorwiegend auf Grund klinisch morphologischer Eigentümlichkeiten im Laufe von Jahrzehnten als nosologische Einheit beschriebener Dermatosen, und zwar beim Morbus *Schamberg*, bei der Purpura anularis teleangiektodes *Majocchi* und bei der Dermatitis lichenoides purpurea et pigmentosa *Gougerot-Blum*. Wir glauben aus noch zu erörternden Gründen in Übereinstimmung mit *Randall, Kierland* und *Montgomery* sowie mit *Steigleder* (vgl. auch *Gottron*), daß es nicht möglich ist, auf Grund klinisch morphologischer Kriterien eine Trennung der genannten Dermatosen durchzuführen. Die Bezeichnung Purpura pigmentosa progressiva scheint mir für diese hämorrhagisch pigmentären Dermatosen am glücklichsten.

Wie können nun die Hauterscheinungen aussehen, denen derartige histologische und kapillarmikroskopische Befunde zugrunde liegen. Die Schaltstückblutungen müssen als besonders feine und punktförmige Petechien in Erscheinung treten, die je nach dem Termin des Erythrozytenaustrittes hellrot — tiefer liegende Blutungen haben, auch wenn sie frisch sind, eine dunklere Farbe —, purpurrot oder braunrot und schließlich nur noch braun aussehen werden. Die Petechien können mehr isoliert oder sehr dicht stehen und dann fleckförmig wirken. Die Gefäßerweiterungen bzw. Gefäßneubildungen werden je nach dem Grad ihrer Ausprägung zu einer mehr oder weniger starken, jeweils auf den Herd beschränkten, gleichmäßigen, entzündlichen Rötung führen. Das lymphohistiozytäre Infiltrat führt, je nach der Intensität, zu mehr oder weniger ausgesprochenen Knötchenbildungen (Abb. 4c), die wegen der histologischen Ähnlichkeit des subpapillär gelegenen und scharf nach unten begrenzten Infiltrates mit dem Lichen ruber auch klinisch dem Lichen-ruber-Knötchen ähnlich sehen können. Im Bereich dieser Knötchen sind die entzündliche Rötung und das Rot der staubförmigen Petechien unterscheidbar. Infolge der Hämosiderinspeicherung kommt es in den Herden zu bräunlicher Pigmentierung („pigmentosa") (Abb. 4a u. b), die nach Abklingen des Schubes noch lange erkennbar bleibt. Es nimmt nicht wunder, daß bei einem Prozeß, der so nahe an die Epidermis reicht und der ein Eindringen von Erythrozyten in die Epidermis erkennen läßt, wohl als reaktiv aufzufassende epidermale „ekzemähnliche" Erscheinungen auftreten können. Das Krankheitsbild wird außerdem geprägt durch eine bisweilen vorhandene Tendenz zur Rückbildung der Herde im Zentrum und durch ein Fortschreiten der Krankheitserscheinungen zur Peripherie (anuläre Formen „progressiva") (Abb. 4d). durch das gelegentliche Auftreten atrophischer Erscheinungen (Abb. 4e), durch die bevorzugte Lokalisation im Bereich der unteren (Abb. 4b), weniger häufig der oberen Extremitäten, in der Gesäßregion (Abb. 4a), aber auch am Rumpf und durch den subakuten oder häufiger noch chronischen Verlauf.

Das Erscheinungsbild kann also je nach Vorherrschen oder Zurücktreten einer Komponente nicht unerheblich variieren. Es hieße aber m. E. den Dingen Gewalt antun, wollte man auf Grund dieser biologischen Variation verschiedene nosologische Einheiten konstruieren.

Mit Prednison ist meist schon in relativ geringen Dosen von bis zu 30 mg tgl. ein schneller Rückgang der entzündlichen Erscheinungen zu erzielen. Unter dieser Behandlung wird das Auftreten neuer Blutungen verhindert. Als Erhaltungsdosis werden nach unseren Erfahrungen 5 mg und weniger benötigt. Rutinpräparate und Vitamin C verabfolgen wir für längere Zeit in der Hoffnung, dadurch im Laufe der Zeit auf Prednison verzichten zu können. Möglicherweise ist das aber erst nach einer Spontanheilung möglich.

Das wichtigste Problem bei dieser Krankheit stellt, schon wegen der Therapie, im Einzelfall die Klärung der Ätiologie dar. Leider ist die Ursache der bei dieser Krankheit im allgemeinen durch den Rumpel-Leede- und den Saugglockenversuch nachweisbaren Gefäßwanddurchlässigkeit bisher unbekannt. Die Annahme der ätiopathogenetischen Bedeutung von Medikament- oder Infektallergien ist bisher unbewiesen. Es dürfte sich aber empfehlen, nach Fokalherden zu forschen und diese zu beseitigen. Von *Gottron*, der die Dermatitis Gougerot-Blum vom Morbus Schamberg und der Purpura Majocchi trennt, die letztgenannten Krankheitsformen aber für identisch hält, wird eine Labilität des Blutdrucks als begünstigender Faktor für die Purpura Majocchi und den Morbus Schamberg angesehen.

Ein interessantes Problem stellt die Hämosiderinspeicherung dar, weil sie bei anderen Formen der Purpura in dieser ausgeprägten Art fehlt. Analogien finden sich lediglich bei der oft lebenslänglich bestehenden, vorzüglich an den Unterschenkeln und den Füßen lokalisierten Hämosiderose im Rahmen des varikösen Symptomenkomplexes. Wie wir aus den schönen kapillarmikroskopischen Untersuchungen von *Ehring* wissen, treten am Nagelfalz auch beim Gesunden aus den Schaltstücken der Kapillaren Erythrozyten in die Epidermis ein und wachsen mit den Epidermiszellen in etwa drei Wochen ab. Ein entsprechendes Verhalten der Erythrozyten, die aus den Schaltstückblutungen der Purpura pigmentosa progressiva stammen (Abb. 7), hat *Illig* festgestellt. Die aus den tieferen Gefäßabschnitten ausgetretenen Erythrozyten sterben allerdings nicht auf diese Weise ab. Sie zerfallen im Gewebe und ihr Eisenanteil wird bei der Purpura pigmentosa progressiva intrazellulär als Hämosiderin gespeichert.

Als Depoteisen kann das Hämoglobineisen in zwei Formen im Gewebe gespeichert werden. Als Ferritin und als Hämosiderin. In beiden Fällen handelt es sich um Verbindungen von Eisen mit Eiweiß, wobei Hämosiderin einen höheren Eisenanteil als Ferritin besitzt. Während Hämosiderin histochemisch nachweisbar ist, entzieht sich Ferritin einem solchen Nachweis. Nach *Heilmeyer* und *Weissbecker* fällt das Depoteisen dann als Hämosiderin an, wenn nicht genügend Apoferritin zur Verfügung steht. Dieser Zustand kann unter Bedingungen des Eiweißmangels oder einer Fermentstörung beim Aufbau des Apoferritins oder bei einer übermäßigen Anflutung von Eisen auftreten. Das Verhältnis von Ferritin zu Hämosiderin in den Depotorganen verschiebt sich im höheren Alter zugunsten des Hämosiderins.

Die Frage, welche Faktoren für die Hämosiderose bei der Purpura pigmentosa progressiva eine Rolle spielen, ob quantitative oder zeitliche Momente des Erythrozytenangebotes von Bedeutung sind, ob es sich um ein biochemisches Problem handelt oder ob die Hämosiderose dadurch begünstigt wird, daß gerade die entsprechenden Speicherzellen bei dieser Krankheit vorhanden sind, ist nicht zu beantworten. Entsprechende Untersuchungen fehlen m. W. bisher.

Trotz der Unmöglichkeit, die aufgeworfenen Fragen beantworten zu können, wollte ich aber doch auch die Problematik dieser Krankheit anschneiden. In erster Linie jedoch war mein Anliegen, eine morphologisch gut charakterisierte Durchblutungsstörung im Bereich der terminalen Strombahn — eben die Purpura pigmentosa progressiva — zu charakterisieren. Bei dieser Gelegenheit habe ich versucht, nicht nur die auch jetzt

noch vorhandene Bedeutung einer morphologischen Betrachtungsweise hervorzuheben, sondern gleichsam nebenbei zu demonstrieren, wie wertvoll es für das „Erkennen" an der Haut ist, Hautveränderungen mit histologisch geschultem Blick analysieren zu können.

Schrifttum: Ehring, F.: Arch. Dermat. Syph., 200 (1955), S. 287; Habilitationsschrift, Münster i. W. (1957). — Gottron, H.: Kreislaufstörungen und Hämorrhagien in Die Haut- und Geschlechtskrankheiten von L. Arzt u. K. Zieler, Bd. II, 1. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien (1935). — Gross, R., Illig, L. u. Macher, E.: Thromb. Diath. haem., 1 (1957), S. 55—75 u. 234—256. — Heilmeyer, L. u. Weissbecker, L.: Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle in Handbuch der Allgemeinen Pathologie von Büchner, F., Letterer, E. u. Roulet, F., Bd. IV, 2. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1957). — Randall, S. J., Kierland, R. R. u. Montgomery, H.: Arch. Dermat. Syph. (Chicago), 64 (1951), S. 177. — Steigleder, G. K.: Hautarzt, 4 (1953), S. 515.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. K. W. Kalkoff, Dermatolog. Univ.-Klinik, Marburg a. d. Lahn.

DK 616.5 - 003.214

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. *Hans Hoff*)

Die Gefäßsyndrome des Großhirns

von H. HOFF und H. TSCHABITSCHER

Zusammenfassung: Die Autoren betonen auf Grund eines amerikanischen statistischen Zahlenmaterials die Aktualität der zerebralen Gefäßerkrankungen. Im 1. Teil der Arbeit werden allgemeine Gesichtspunkte hervorgehoben, die für die gesamte Hirnpathologie von Wichtigkeit sind. Dabei wird betont, daß für die Ausbildung eines Großhirnsyndroms verschiedene Faktoren maßgebend sind. Zu diesen Faktoren gehören die prämorbiden Persönlichkeiten, die Lokalisation des Gehirndefektes, die Größe und Intensität der verschiedenen Noxen, der Zustand des übrigen nicht betroffenen Gehirns und der Zeitfaktor, in dem sich der pathologische Prozeß abspielt.

Im Anschluß an diese allgemeinen Gesichtspunkte beschreiben die Autoren die Anatomie der zerebralen Gefäßversorgung. Im 2. Teil der Arbeit werden dann die einzelnen Gefäßsyndrome des Großhirns eingehend beschrieben.

Summary: With reference to American statistics the authors emphasize the actuality of cerebral vascular diseases. In the first portion of the article general view-points are outlined which are important for the whole pathology of the brain. The authors point out that various factors are important for the development of a cerebral syndrome. These factors are: The premorbid personalties, the site of the cerebral defect, the size and intensity of the various noxae, the state of the portions of the brain which are not involved, and the factor of time during which the pathological process takes place.

After these general view-points the authors describe the anatomy of the vascular system of the brain. The second part of this article contains a detailed description of the individual vascular syndromes of the cerebrum.

Résumé: En s'appuyant sur des statistiques américaines les auteurs mettent l'accent sur l'actualité des affections vasculaires cérébrales. Dans la première partie de cette étude, ils soulignent des points de vue généraux qui revêtent une grande importance pour l'ensemble de la pathologie cérébrale. Ils mettent en évidence que pour la formation d'un syndrome du cerveau différents facteurs sont déterminants. Au nombre de ces facteurs il faut signaler les personnalités prémorbides, la localisation de la lésion cérébral, l'importance et l'intensité des différents facteurs pathogènes, l'état du reste du cerveau qui n'est pas affecté ainsi que le facteur temps où se déroule le processus pathologique.

Après avoir considéré ces points de vue généraux les auteurs décrivent l'anatomie de l'approvisionnement vasculaire cérébral. Dans la deuxième partie de cette étude les différents syndromes vasculaires du cerveau font l'objet d'une description détaillée.

Die Gefäßerkrankungen des Gehirns sind heute deswegen ein besonders aktuelles Problem, da es den Anschein hat, daß immer mehr Menschen an dieser Art von Erkrankung leiden. Statistische Untersuchungen in den Vereinigten Staaten haben ergeben, daß im Jahre 1955 175 120 Menschen an zerebralen Gefäßerkrankungen gestorben sind. Man nimmt allgemein an, daß über eine Million Amerikaner heute an zerebralen Gefäßerkrankungen leiden. Aus diesen Zahlen sieht man die Aktualität dieses medizinischen Problems, welches bis heute nur zum Teil gelöst erscheint. Um die medizinischen Probleme auf diesem Gebiet zu lösen, bedarf es genauer anatomischer, pathologisch-anatomischer und neurologischer Kenntnisse. Um diesen Forderungen näherzukommen, mögen in dieser Arbeit die Gefäßsyndrome des Großhirns besprochen werden.

Die Symptomatologie jeder zerebralen Gefäßerkrankung resultiert aus dem pathologisch-anatomischen Grundprozeß, der Lokalisation des pathologischen Geschehens, der Intensität und Ausdehnung des pathologischen Prozesses sowie aus der Beantwortung des Gesamtgehirnes und der Persönlichkeit des betroffenen Menschen. Es ist daher verständlich, daß die Symptomatologie von Fall zu Fall, trotz des gleichen pathologischen Geschehens, etwas variieren wird. Auch der Zeitfaktor, mit dem das pathologische Geschehen sich entwickelt, wird einen entscheidenden Einfluß auf das klinische Bild ausüben. Deshalb wird auch ein Unterschied sein, ob eine zerebrale Embolie die Ursache für das pathologische Geschehen ist oder eine Thrombose. Natürlich spielen auch noch bei der Blutung Schockreaktionen des Gehirngewebes eine Rolle, wobei außerdem noch in diesem Falle der Faktor der Raumverdrängung hinzukommt, wodurch zunächst die Blutung eine katastrophale Einwirkung auf weite Hirngebiete ausübt und das Gewebe in diesem Zustand keine Möglichkeiten der sogenannten Anpassung hat, wie dies bei thrombotischen Prozessen der Fall ist. Vorher haben wir auch erwähnt, daß die Symptomatologie abhängig sein wird von dem Zustand des Gesamtgehirns, welches nicht vom pathologischen Prozeß ergriffen ist. Kurz nach Eintreten dieses pathologischen Geschehens kommt es zu Läsionen und Funktionsstörungen, die über den eigentlichen Gefäßversorgungsbezirk des befallenen Gebietes hinausreichen. Kurz nach dem Einsetzen dieses pathologischen Prozesses werden sich aber Reparations- und Adaptionsmechanismen einstellen, die versuchen, den Schaden so gering als möglich zu gestalten. Interessanterweise arbeitet hiebei das Gehirn nach ganz bestimmten Prinzipien. Es kommt nämlich zunächst zu einer Sen-

kung der Gehirnleistung auf ein niedrigeres, aber doch noch lebensmögliches Niveau. Erst danach wird allmählich das Gehirn eine höhere Niveaulage anstreben. Dabei können oft ganze Funktionskreise ausgeschaltet werden, und das betroffene Individuum wird dabei versuchen, mit anderen zerebralen Leistungen die gestörte Gehirnfunktion zu ersetzen. Selbstverständlich werden hier Fähigkeiten, die der Patient besitzt, von ausschlaggebender Bedeutung sein. Unser Gefäßsystem, besonders das zerebrale, ist keineswegs ein starres System, sondern es zeigt eine hohe Anpassungsfähigkeit an die jeweiligen Funktionserfordernisse im Gehirn. Es scheint daher ohne Zweifel zu sein, daß jede Funktion im Gehirn mit einer besseren Durchblutung dieses Gebietes einhergeht. Diese Durchblutungsänderung und funktionelle Anpassung wird reguliert durch ein nervös-vegetatives System, welches in den Gefäßwänden selbst gelegen ist. Nicht nur Arterien haben dieses Regulationssystem, auch die Venen scheinen dieses zu besitzen. Trotz all dieser Einschränkungen, die wir hier aufgezählt haben, und der Variabilität der Funktionsausfälle des Gehirns, die abhängig sind von den hier erwähnten verschiedensten Faktoren, gibt es jedoch ganz bestimmte zerebrale Gefäßsyndrome, wobei allerdings einzelne Symptome dieser Syndrome in verstärkter oder abgeschwächter Form vorhanden sein können oder zum Teil auch fehlen können. Die Kenntnis dieser Gefäßsyndrome erscheint jedoch von besonderer Wichtigkeit, denn nur dadurch wird es möglich sein, eine neurologische Lokaldiagnose durchzuführen, ohne allerdings dabei etwas über das Grundleiden bzw. die Art des Prozesses aussagen zu können. Erst weitere Untersuchungen und eine genaue Anamnese, wobei besonderes Augenmerk auf die zeitliche Entwicklung des Gefäßsyndroms gelegt werden sollte, wird uns Näheres über das pathologische Geschehen aussagen können. Hilfsuntersuchungen, wie Liquoranalysen, elektrokardiographische Untersuchungen, Elektroenzephalographie, Blutbilduntersuchungen und chemische Analysen auf Blutzucker, Reststickstoff und Harnuntersuchungen, werden uns erst ermöglichen, differentialdiagnostische Entscheidungen zu treffen, ob es sich hier um ein embolisches, thrombotisches oder Blutungsgeschehen handelt, welches das zerebrale Gefäßsyndrom verursacht. Denn diese drei differentialdiagnostischen Unterscheidungen sind die wesentlichsten, die zu treffen sind. Die pathologisch-anatomische Folge einer Embolie bzw. Thrombose ist die Erweichung, entweder weiß, rot oder gemischt. Bei einer Blutung kommt es zur Zerstörung des Hirngewebes. Diese differentialdiagnostischen Erwägungen erscheinen deshalb auch von Wichtigkeit, da sich danach eine verschiedene Therapie zu richten hat und die Prognose unterschiedlich sein wird.

Um nun die einzelnen zerebralen Gefäßsyndrome des Großhirns zu kennen, erscheint es notwendig, daß man die vaskuläre Großhirnversorgung kennt. **Die Gefäßversorgung des Gehirns** wird durch zwei Arten von Arterien gewährleistet. Erstens die perforierenden Arterien, welche vor allem den Hirnstamm und die basalen Anteile des Großhirns inklusive der Basalganglien und der Capsula interna versorgen, und zweitens die langen kortikalen oder zirkumferenten Arterien. Die langen kortikalen Arterien treten in die Pia mater ein. Sie formen dort einen oberflächlichen Plexus. Von diesen langen Arterien zweigen dann kleine Endarterien rechtwinkelig ab, und diese führen in die Gehirnsubstanz und enden in den verschiedensten Tiefen des Gehirns. Die kurzen Äste versorgen die Hirnrinde, die langen die kortexnahen Anteile des Marklagers. Die Grenze zwischen dem Versorgungsgebiet der kurzen kortikalen Äste und der langen Äste bilden die sogenannten U-Fasern.

Von der A. carotis interna entspringen die Arteria cerebri anterior und die Arteria cerebri media. Die Arteria cerebri anterior zieht nach ihrem Abgang von der Carotis interna nach medial und vorne, dort nähert sie sich der A. cerebri anterior der gegenüberliegenden Seite und ist mit dieser durch die Arteria communicans anterior verbunden. In ihrem Verlauf gibt die Arteria cerebri anterior die Arteria orbitalis ab. Diese versorgt die Orbitalfläche des Frontallappens. Weiters zweigt vom Hauptstamm der Arteria cerebri anterior als nächster Ast die Arteria fronto-polaris ab, die das Polgebiet des Frontallappens versorgt. Der dritte Ast der Arteria cerebri anterior ist die Arteria calloso-marginalis. Diese versorgt die medialen Anteile der Gyri centrales anteriores und posteriores sowie die medialen Partien des Gyrus frontalis superior und auch den Lobulus paracentralis. Ein weiterer Ast ist die Arteria pericallosa. Sie versorgt die vorderen Zweidrittel des Corpus callosum und den Gyrus cinguli. Die kurzen perforierenden Äste der Arteria cerebri anterior seien hier nicht erwähnt, da sie nicht den Kortex versorgen und daher keine kortikalen Gefäßsyndrome produzieren.

Die Arteria cerebri media zieht nach ihrem Abgang aus der A. carotis interna lateral von der Substantia perforata anterior in die Fissura sylvii, wo sie ihre kortikalen Äste abgibt. Diese Äste ziehen dann über die Insula Reili in die Fissura Sylvii und verteilen sich an der Oberfläche des Gehirns. Die Äste, die von der Arteria cerebri media ausgehen und den Kortex versorgen, seien hier von vorne nach rückwärts aufgezählt: Die Arteria orbito-frontalis versorgt die lateralen orbitalen Windungen und Teile der Stirnhirnbasis. Als nächstes kortikales Gefäß aus der Arteria cerebri media wäre die Arteria praerolandica zu erwähnen, die die Basis der zweiten und dritten Stirnwindung versorgt und Äste zum Operculum frontale und vorderen Anteil der Insula Reili abgibt. Als dritter Ast der Arteria cerebri media entspringt die Arteria rolandica, die den Gyrus centralis anterior versorgt und den restlichen Teil der Insula Reili in ihr Versorgungsgebiet einbezieht. Nach dieser entspringt die Arteria parietalis anterior, die den Gyrus centralis posterior versorgt. Die Arteria parietalis posterior versorgt den oberen Teil des Parietallappens und als weiterer Ast die Arteria angularis den unteren Teil des Parietallappens mit Blut. Die Arteria temporalis posterior hat die Aufgabe, die erste Temporalwindung arteriell zu ernähren, des weiteren schlägt sie sich dann um die Mantelkante und leitet Blut zum Polgebiet der Fissura calcarina des Okzipitallappens. Als letzter kortikaler Ast der Arteria cerebri media ist die Arteria temporalis anterior zu erwähnen. Sie versorgt den Gyrus temporalis secundus und den Temporalpol. Ebenfalls seien hier die perforierenden Äste der Arteria cerebri media unerwähnt, da diese nicht den Kortex mit Blut versorgen. Als nächstes Gefäß, welches das Großhirn versorgt, ist die Arteria cerebri posterior zu erwähnen. Sie entsteht durch die Gabelung der Arteria basilaris. Diese Arterien ziehen nach lateral, schlingen sich um die Pedunculi cerebri herum, um die Kante des Tentoriums und verbinden sich mit der Arteria communicans posterior. Die Arteria cerebri posterior versorgt mit ihren Ästen die basale Oberfläche der Hemisphäre und deren okzipitalen medialen Anteil, den Okzipitallappen, die untere Fläche des Temporallappens sowie die laterale Hemisphärenfläche des Gyrus temporalis inferior. Die Äste, die die Arteria cerebri posterior abgibt, sind folgende: Erstens die Arteria temporalis anterior, die den unteren Anteil des Temporallappens und den Gyrus temporalis tertius versorgt. Zweitens die Arteria temporalis posterior, welche die Unterfläche des Temporallappens versorgt, drittens die Arteria calcarina, welche die Fissura calcarina versorgt, viertens die Arteria parieto-occipitalis, die den oberen Anteil der Area peri- und parastriata sowie die Okzipital-Übergangswindungen und den hintersten Anteil des Parietallappens mit Blut versorgt. Weiters versorgen Äste das Splenium corporis callosi. Auch hier seien nicht die perforierenden Äste der Arteria cerebri posterior erwähnt, da sie keine Großhirnsyndrome durch ihren Ausfall machen.

Auf Grund dieser anatomischen Kenntnisse der Versorgungsgebiete der einzelnen zerebralen Arterien ist es möglich, die entsprechenden Großhirngefäßsyndrome zu erkennen, da sie bei ihrem Ausfall ganz bestimmte Gehirnsyndrome produzieren.

Ein nicht seltenes und typisches Syndrom ist das der **Arteria carotis interna.** Das klassische Syndrom des Verschlusses der Arteria carotis interna besteht in einer Blindheit oder zumindest Herabsetzung der Sehschärfe am homolateralen Auge, einer kontralateralen Hemiparese, manchmal auch kontralaterale Hemihypästhesie für alle Qualitäten und kontralaterale homonyme Hemianopsie. Findet der Verschluß der Carotis interna auf der überwertigen Hemisphäre statt, so werden wir dabei natürlich auch entsprechende hirnpathologische Symptome, wie Aphasie, Agraphie, Akalkulie, Alexie, Fingeragnosie und Autotopagnosie finden können. Doch nicht

immer ist dieses Syndrom in klassischer Weise voll ausgeprägt, oft sind nur Teilsymptome des Syndroms vorhanden. Diese Unterschiede hängen, wie schon eingangs erwähnt, von den verschiedensten Faktoren ab, wie: Alter des Patienten, Zustand des übrigen Gehirnes, Funktion des Circulus arteriosus Willisii, vom pathologischen Grundprozeß, ob Thrombose oder Embolie, und vom Zeitfaktor. Beim klassisch ausgeprägten Syndrom findet man auf der homolateralen Seite des pathologischen Prozesses eine Druckherabsetzung in den Arterien des Auges gegenüber dem gesunden Auge. Die endgültige klinische Bestätigung der Diagnose des Syndroms der Arteria carotis interna wird allerdings letztlich durch eine Arteriographie zu erbringen sein. Meistens ist der pathologische Grundprozeß für dieses Syndrom ein thrombotischer Prozeß, entweder auf der Basis einer Arteriosklerose oder einer Thrombendangiitis obliterans. Seltener handelt es sich hier um embolische Gefäßverschlüsse der Arteria carotis interna.

Der Verschluß der **Arteria cerebri anterior** ist relativ selten. Das klassische Syndrom jedoch, welches daraus resultiert, ist eine spastische Parese des kontralateralen Beines. Weiters besteht eine vorübergehende zentrale Schwäche der Fazialismuskulatur der kontralateralen Seite, bedingt durch ein Ödem im vorderen Anteil des Knies der Capsula interna. Als weiteres Symptom sehen wir eine Drehung der Augen und des Kopfes zur Seite der Läsion, die allerdings ebenfalls vorübergehend ist. Diese Drehung der Augen des Kopfes ist ebenfalls bedingt durch ein Ödem im Bereiche der Fasern, die von der Area 8 Alpha zum Supra-Nukleus der konjugierten Blickbewegungen ziehen. Weiters besteht eine zerebellare Ataxie auf der der Läsion gegenüberliegenden Seite durch Störung der frontopontozerebellaren Bahnen. Sind dabei auch die perforierenden Gefäße der Arteria cerebri media, d. h. die Arteria recurrens Heubner mitbetroffen, kommt es überdies zu psychischen Störungen, zerebellaren Symptomen, Blickdeviation und zentraler Fazialisparese. Durch die Mitbeteiligung der Rami orbitalis kommt es zu petit-mal-ähnlichen Attacken. Emotionelle Störungen, die oft ein pseudoparalytisches Bild hervorrufen, sind dadurch bedingt, daß die Hirngebiete betroffen werden, die von der Arteria frontopolaris versorgt werden. Außerdem kommt es zu einer Reaktivierung von primitiven Reflexen, d. h. Atzreflex, Greifreflex und Magnetreaktion. Extrapyramidale Symptome in Form von Pallilalie, Akinesen oder Hyperkinesen können auch bei diesem Syndrom vorhanden sein, bedingt durch die Mitbeteiligung der Basalganglien, im besonderen des Nucleus caudatus. Sensibilitätsstörungen im kontralateralen Bein kommen manchmal im Rahmen dieses Syndroms vor, die Ursache dafür ist eine Störung der Blutversorgung über die Äste der Arteria callosomarginalis. Im Rahmen dieses Syndroms findet man auch eine neurogen enthemmte Blase, deren Hauptsymptome der imperative Harndrang ist. Dieses Symptom ist bedingt durch die Läsion des Lobulus paracentralis bei Verschluß der Arteria paracentralis aus der Arteria calloso-marginalis.

Das Syndrom des Verschlusses der **Arteria cerebri media** enthält folgende Symptome: eine kontralaterale Hemiplegie mit Einschluß der Gesichtsmuskulatur, eine kontralaterale Hemianästhesie durch den Ausfall des Versorgungsgebietes der Arteria parietalis anterior oder des Verschlusses der Arteria chorioidea anterior. Sitzt die Läsion in der überwertigen Hemisphäre, dann haben wir bei diesem Syndrom noch eine Totalaphasie, bedingt durch eine Störung im Versorgungsgebiet der Arteria temporalis posterior und der Arteria praerolandica sowie der Arteria angularis. Außerdem besteht eine Apraxie, die allerdings klinisch nicht zum Ausdruck kommt, da diese Apraxie durch die bestehende Hemiparese überdeckt wird. Diese Apraxie kommt sowohl durch den Verschluß der Arteria rolandica zustande als auch der Arteria parietalis posterior. Ebenfalls bei Bestehen der Läsion auf der überwertigen Hemisphäre ist noch das Gerstmannsche Syndrom vorhanden; das durch eine Störung im Gyrus angularis durch Verschluß der Arteria angularis zustande kommt. Ist die Läsion auf der unterwertigen Hemisphäre gelegen, so kommen an Stelle der Totalaphasie, der Apraxie und des Gerstmannschen Syndroms, das Symptom der Anosognosie, durch Ausfall der Arteria parietalis anterior und posterior und eine Schmerz- und Gefahrenasymbolie, durch Verschluß der Arteria angularis auf der unterwertigen Hemisphäre, zur bestehenden kontralateralen Hemiplegie und Hemianästhesie hinzu. Selbstverständlich kommt sowohl auf der überwertigen als auch auf der unterwertigen Hemisphäre noch eine kontralateral gelegene homonyme Hemianopsie vom parietalen Typus, durch Störung der Gratioletschen Sehstrahlung, zustande.

Manchmal sind jedoch nicht sämtliche Äste der Arteria cerebri media verschlossen, sondern nur einzelne; daher gibt es verschiedene Gefäßsyndrome, entsprechend dem Versorgungsgebiet der einzelnen Äste der Arteria cerebri media.

Bei Verschluß der **Arteria praerolandica** auf der dominierenden Gehirnhälfte, finden wir eine motorische Aphasie, eine motorische Agraphie, eine Gesichtsapraxie und eine vorübergehende kontralaterale zentrale Fazialisparese. Ist die **Arteria rolandica** verschlossen, so verursacht diese Störung in der kontralateralen Extremität, vor allem motorische, aber auch manchmal sensible Jacksonanfälle, verbunden mit einer leichten Schwäche in der kontralateralen Extremität mit Verlangsamung der feinen Bewegungen, d. h. eine Lähmung vom kortikalen Typ. Bei Verschluß der **Arteria parietalis anterior** finden wir sensible Jacksonanfälle in den kontralateralen Extremitäten, verbunden mit einer Sensibilitätsstörung vom kortikalen Typ in den betroffenen Extremitäten. Das Syndrom der **Arteria parietalis posterior** führt auf der dominanten Hemisphäre zur sogenannten ideatorischen Apraxie. Ist diese Störung auf der unterwertigen Hemisphäre gelegen, so kommt es zur Anosognosie. Ein sehr wichtiges Syndrom kommt durch den Verschluß der **Arteria angularis** auf der überwertigen Hemisphäre zustande. Dieses Syndrom führt den Namen Gerstmannsches Syndrom. Es besteht aus folgenden Einzelsymptomen: Amnestische Aphasie, Akalkulie, Alexie, Agraphie, Autotopagnosie, Fingeragnosie, Rechts-links-Orientierungsstörung am Körper, kontralaterale homonyme Hemianopsie mit herabgesetztem oder fehlendem optokinetischen Nystagmus von der hemianoptischen Seite her. Ein weiteres Syndrom ist bedingt durch den Verschluß der **Arteria temporalis posterior.** Ist diese im Bereich der überwertigen Hemisphäre verschlossen, so kommt es zur sensorischen Aphasie, ist die Arteria temporalis posterior beiderseits verschlossen und resultieren daraus kleine Erweichungsherde, kommt es zur reinen Worttaubheit; sind diese Herde beiderseits groß, so kommt es zur kortikalen Taubheit. Der Verschluß der Arteria temporalis anterior kann zur Amusie führen. Die Amusie kann sowohl bei rechtsseitigen als auch linksseitigen Herden vorhanden sein.

Das Syndrom der **Arteria cerebri posterior** zeigt eine kontralaterale homonyme Hemianopsie oder, wenn nur ein Ast beteiligt ist, eine obere Quadrantenhemianopsie. Ist die Arteria cerebri posterior auf der überwertigen Hemisphäre verschlossen, entwickelt sich dazu eine optische Agnosie; bei Verschluß auf der unterwertigen Hemisphäre kann es manchmal zur Anosognosie kommen. Dadurch, daß die Arteria thalamogeniculata, die Arteria perforans thalami und die Arteria chorioidea posterior, welche perforierende Arterien der Arteria cerebri posterior sind, mitverschlossen sein können, können wir thalamische Syndrome finden. Auch eine zerebellare Ataxie durch Betroffensein der frontopontozerebellaren Bahnen kommt in diesem Syndrom vor. Als weiteres Symptom innerhalb des Syndroms der Arteria cerebri posterior finden wir eine totale Okulomotoriusparese auf der homolateralen Seite, weiters eine Unfähigkeit zu konvergieren und nach oben zu schauen, durch Mitbeteiligung der Arteria quadrigemina. Sind nicht alle Äste der Arteria cerebri posterior mitbetroffen, sondern nur z. B. die **Arteria temporalis anterior,** dann resultiert daraus das Symptom der sogenannten Unzinatusanfälle. Diese bestehen aus epileptischen Anfällen, die mit einer Geruchsaura beginnen. Außerdem kommt es zu einer kontralateralen oberen Quadrantenhemianopsie, wobei das zentrale Sehen ausgespart bleibt. Ist nur die **Arteria temporalis posterior** verschlossen, so haben wir es mit einer optischen Agnosie als Folge dieses Ver-

schlusses zu tun. Bei Verschluß der **Arteria calcarina** kommt es zu Hemi- oder Quadrantenhemianopsie bei erhaltenem zentralem Sehen auf der kontralateralen Seite des Herdes. Die Gesichtsfelder sind dabei inkongruent. Der Verschluß der **Arteria parieto-occipitalis** erzeugt Metamorphopsien und kann ebenfalls die Ursache epileptischer Anfälle sein, die durch Spähbewegungen ausgelöst werden können.

Damit wären die wichtigsten Großhirnsyndrome, die durch zerebrale Gefäßverschlüsse verursacht werden, beschrieben. Wie schon eingangs erwähnt, hängt jedoch die volle Ausbildung der einzelnen Symptome innerhalb des Syndroms von verschiedenen Faktoren ab, und auch die Rückbildungstendenz, und damit die Prognose, wird von diesen Faktoren, die in der prämorbiden Persönlichkeit, dem allgemeinen Gefäßbefund, dem Grundleiden, dem Gesamtbefund des Gehirns, der Größe des Prozesses und dem Zeitfaktor, den der pathologische Prozeß für seine Entwicklung brauchte, abhängig sein. Die Kenntnis dieser Tatsachen erscheint aber für die Therapie und die Möglichkeit der Wiederherstellung solcher Patienten, die mit diesen Syndromen behaftet sind, von entscheidender Wichtigkeit.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. Hans Hoff u. Dr. med. H. Tschabitscher, Psychiatrisch-neurologische Klinik, Wien IX/71, Lazarettgasse 14

DK 616.831 - 005

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. med. *T. Riechert*)

Die Pallidotomie, neuroanatomische und physiologische Grundlagen und Indikation

von ERNST WALTER FÜNFGELD

Zusammenfassung: Die Fortschritte der neurochirurgischen Technik, insbesondere die Möglichkeit, gezielte Eingriffe mit der stereotaktischen Methode auszuführen, haben wesentliche Erfolge in der Behandlung der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gebracht. Es handelt sich bei ihnen nicht, wie man früher annahm, um Reizwirkungen durch den zugrunde liegenden pathologischen Prozeß, sondern um eine Freisetzung von Erregungen, die aus primär ungeschädigten extrapyramidalen Kerngebieten kommen. Die Pallidotomie ergibt zur Zeit die besten Erfolge beim Parkinsonsyndrom mit vorherrschendem Rigor. Es ist notwendig vor einem operativen Eingriff die konservativ-therapeutischen Möglichkeiten auszuschöpfen und vor allen Dingen die betreffenden Patienten auf ihre Operabilität internistisch gut durchuntersuchen zu lassen. Eine fortgeschrittene Zerebralsklerose bedeutet eine Einengung bei der Indikationsstellung oder sogar eine Kontraindikation. In 1—3% der Fälle sind Zwischenfälle während und nach der Operation möglich.

Summary: The advances of neurosurgical technique, especially the possibility of performing interventions with the stereotactical method, produced great successes in the therapy of extrapyramidal locomotor disturbances. They are not due, as was formerly assumed, to irritative effects by the underlying pathological process, but to the liberation of stimuli originating from unimpaired extrapyramidal nuclear areas. At present pallidotomy produces the best results in Parkinson's syndrome with predominant rigidity. Before resorting to an operative intervention all possibilities of conservative therapy should be tried, and above all the patients should be examined as to their operability. An advanced cerebral sclerosis means a reduction of indications or even a contraindication. Accidents during operation occur in 1-3 per cent. of the cases.

Résumé: Les progrès de la technique neurochirurgicale, en particulier la possibilité de pratiquer des interventions dirigées à l'aide de la méthode stéréotactique, ont permis d'obtenir des résultats très importants dans le traitement des troubles moteurs extrapyramidaux. Il ne s'agit pas là, comme on le supposait autrefois, d'action irritative causée par le processus pathologique de base, mais d'une mise en liberté d'excitations émanant des noyaux centraux extrapyramidaux, intactes d'affections primaires. C'est la Pallidotomie qui donne pour le moment les meilleurs résultats dans le traitement du syndrome de Parkinson avec raideur prédominante. Avant une intervention chirurgicale il est nécessaire d'épuiser les possibilités thérapeutico-conservatives et surtout de soumettre les malades en question à un sérieux examen médical clinique afin de déterminer s'ils sont opérables. Une sclérose cérébrale avancée constitue une restriction de l'indication ou même une contre-indication. Dans 1 à 3% des cas des incidents sont possibles au cours de l'opération.

Um den Einfluß der basalen Ganglien des Gehirns zu erkennen, bedurfte es jahrzehntelanger histologischer und experimenteller Untersuchungen (7, 33). Zuerst haben C. und O. *Vogt* pathologisch-anatomische Veränderungen bei der Chorea aufgedeckt; sie fanden bei diesen Patienten einen erheblichen Schwund des Corpus striatum. Dann wurde aus den Untersuchungen von *Kleist, Jakob u. a.* bekannt (zit. 13. 16), daß die choreatische Bewegungsstörung durch den Fortfall hemmender Einflüsse des Striatums auf tiefer gelegene Zentren zustandekommt. *Hassler* nimmt heute für diese Störung eine Enthemmung des Nucleus niger an, durch den die von den prämotorischen Rindenfeldern absteigenden Impulse ungebremst hindurchgehen.

Die **extrapyramidale Motorik** setzt sich aus nach- und nebengeordneten, sich gegenseitig kontrollierenden Funktionsstufen zusammen. Jedes in dieses System eingeschaltete Griseum besitzt eine bestimmte Eigenfunktion; daraus resultiert normalerweise ein Zustand des funktionellen Gleichgewichts, der es ermöglicht, daß — im Verein mit spinalen Schaltzentren — sowohl Willkürbewegungen als auch die Bewegungen der Ausdrucksmotorik und die mit den Sinnesorganen verknüpften höher koordinierten Bewegungen rasch und reibungslos ablaufen.

In dieses extrapyramidale System sind durch Faserverbindungen (Neuronenkreise, *Hassler*) die prämotorische Rinde, der Nucleus caudatus, Nucleus ventralis oralis anterior thalami (V. o. a. nach *Hassler* 14, 15; Teile des VL nach *Walker*), Globus pallidus externus und internus, das Corpus Luysii, der Nucleus ruber und Nucleus niger, die Substantia reticularis des Hirnstammes sowie zerebellare Kerne eingeschaltet (8, 10, 13, 17). Die Möglichkeit einer Störung des funktionellen Gleichgewichtes ist somit also recht mannigfaltig; dies trifft um so mehr zu, wenn man die indirekte Beeinflussung des extrapyramidalen motorischen Systems durch modifizierende Einflüsse aus anderen Systemen bedenkt, z. B. durch psychische Einflüsse.

Im einzelnen ist heute von den umschriebenen **Ausfällen im extrapyramidalen Funktionskreis** noch bekannt (6, 8, 10, 13,

17, 22), daß z. B. durch die kombinierte Erkrankung des Striatums und äußeren Pallidums eine athetotische Bewegungsstörung resultieren kann. In anderen Fällen entsteht aus einer isolierten Striatum- und Putamenschädigung das Krankheitsbild des essentiellen Tremors. Bei einem Ausfall des Niger, wie er bei der Paralysis agitans und dem postenzephalitischen Parkinson vorkommt, haben wir klinisch das sogenannte Parkinsonsyndrom. Bei einem Ausfall des Corpus Luysii entstehen Ballismen, beim Ausfall des Putamens Dystonien, Torsionsdystonien oder Tortikollis. Neben dem Putamen sind bei der Wilsonschen Krankheit noch Marklager und tiefere Rindenschichten betroffen.

Vom Pallidum wissen wir, daß funktionelle Unterschiede zwischen dem inneren und äußeren Anteil bestehen; während das Pallidum internum nur Faserverbindungen zum Thalamus (V. o. a.) besitzt, hat das Pallidum externum auch direkte zentrifugale extrapyramidale Bahnen. Man hat weiterhin eine gewisse somatotopische Gliederung im Pallidum feststellen können (es liegen von oral nach kaudal nachgeordnet die Bezirke, die für Kopf, Arm und Bein verantwortlich sind *(C. und O. Vogt, Kleist, Hassler u. a.)*

Lange vor Einführung der stereotaktischen **Hirnoperationen** wurde schon versucht, extrapyramidal verursachte Bewegungsstörungen operativ anzugehen (zit. 23). *Bucy* hat kortikale Exzisionen (Area 4) ausgeführt, wobei natürlich Paresen in Kauf genommen werden mußten. Von anderen ist der vordere Schenkel der inneren Kapsel durchtrennt worden, aus der Erfahrung heraus, daß z. B. bei einer Apoplexie manchmal ein plötzliches Sistieren der extrapyramidalen Bewegungsstörung zu beobachten ist. Dann hat man auch die Hirnschenkel, die spinalen Pyramidenseitenstrangbahnen und endlich auch extrapyramidale Leitungsbahnen im Pyramidenvorderstrang durchschnitten (31). Ein günstiges Resultat wurde fast immer mit einer mehr oder minder schweren Lähmung erkauft. Außerdem konnte bei den Eingriffen an den Tiefenstrukturen im sogenannten offenen Operationsverfahren, wie sie *R. Meyers* als erster 1940 mit der Durchtrennung der pallidofugalen Bahnen im Bereich der Ansa lenticularis ausführte, trotz subtilster Technik schädigende Einflüsse auf benachbarte Hirnteile manchmal nicht vermieden werden. Ältere und körperlich geschwächte Patienten kamen für die Eingriffe wegen zu großer Gefährdung daher nicht in Frage.

Die Einführung der gezielten Hirnoperationen bedeutete deshalb einen ganz wesentlichen Fortschritt.

Stereotaktische Verfahren

Nachdem *Horsley* und *Clarke* vor mehr als 25 Jahren schon einen Apparat für gezielte Eingriffe am Tiergehirn angegeben hatten, wurde diese Idee schließlich von *Spiegel* und *Wycis* (35, 36, 41) aufgegriffen; sie haben erstmalig vor nunmehr zwölf Jahren gezielte Eingriffe beim Menschen ausgeführt.

Von einer Reihe anderer Autoren sind weitere stereotaktische Zielgeräte entwickelt worden, u. a. von *Leksell, Narabayaschi* (20), *Riechert und Mitarbeiter* (27, 28, 29), *Talairach und Mitarbeiter.*

Entsprechend dem gegebenen Thema soll in der vorliegenden Darstellung nicht auf andere mit der stereotaktischen Operationsmethode mögliche Eingriffe eingegangen werden (16a, 34, 35, 41, 42, 46). Wir beschränken uns im vorliegenden auf diejenigen Krankheitszustände, bei denen eine sogenannte Pallidotomie erfolgversprechend ist. In einigen kurzen Grundzügen soll zunächst noch die Technik erörtert werden, die von verschiedenen Autoren angewandt wird.

Es sind insbesondere drei verschiedene Arten der Durchführung, von denen die elektrische Koagulation die gebräuchlichste und verbreitetste ist *(Spiegel* und *Wycis, Riechert, Talairach u. a.).* Daneben wird auch eine sogenannte chemische Pallidotomie durchgeführt, man nimmt entweder Alkohol *(Cooper)* oder Prokain-Öl *(Narabayaschi),* oder es werden radioaktive Substanzen eingelagert (*Riechert, Mundinger).* In neuester Zeit und noch im Stadium der Erprobung sind Versuche von *Leksell,* der mittels gezielter Protonenbestrahlung versucht, ohne Eröffnung der Schädeldecke bestimmte Bahnen im Hirn auszuschalten.

Zunächst ist es jedoch unerläßlich, bei jedem Patienten den Zielpunkt genau zu bestimmen, um die Schädigung anderer Hirnteile möglichst auszuschalten. Dazu sind bei den einzelnen Autoren ebenfalls verschiedene Methoden gebräuchlich. Nachdem man sich darüber klar war, daß keine konstante Beziehung zwischen dem knöchernen Schädel und inneren Hirnteilen besteht und daß nur die Größe der inneren Hirnhohlräume eine genügend genaue Festlegung des Zielpunktes zuläßt, hat ein Teil der Autoren die Winkel berechnet, die man einstellen muß, um von außen her mit einer Elektrode zu einem ganz bestimmten Punkt im Inneren des Gehirns zu gelangen. Diese Methode ist jedoch zeitraubend und geringe Abweichungen in der Berechnung können ganz erhebliche Abweichungen an der Spitze der Nadel verursachen. Das Bezugssystem für unsere Berechnungen ist die Größe der inneren Hirnhohlräume (Ventrikellänge = Foramen Monroi — Commissura habenulae) nach dem Luftenzephalogramm des betreffenden Patienten, die errechneten Korrelationsfaktoren nach einem Modellgehirn und der sogenannte Grundring.

Am Operationstag — wir operieren im allgemeinen einige Tage nach der Luftenzephalographie — wird anhand knöcherner Strukturen der Basis der nach dem Luftenzephalogramm festgelegte Zielpunkt auf eine erneute Röntgenaufnahme übertragen, wobei wir dann — ausgehend vom Nullpunkt eines mit dem Kopf des Pat. fest verbundenen Grundringes — den festgelegten Zielpunkt in ein Koordinatensystem projizieren. An einem zweiten Grundring, der als Phantom dient, wird der Zielpunkt nach den Koordinaten eingestellt, die erforderlichen Winkel der Nadel abgelesen und direkt auf den Grundring des Pat. übertragen. Eine präoperative Röntgenkontrolle kann durch Nachmessen der Koordinaten Irrtümer und kleine Abweichungen der Nadellage mit einer Genauigkeit von ± 0,5 mm ausschalten. (Bei allen vorangehenden Berechnungen muß gleichzeitig auch die Röntgenverzeichnung durch Umrechnung ausgeschaltet werden.)

Die präoperative elektrische Reizung am Zielpunkt dient schließlich einer weiteren Kontrolle der Nadellage; je nach Reizstärke und Frequenz können bestimmte motorische Effekte ausgelöst, bzw. vorhandene Bewegungsabläufe verändert oder unterdrückt werden (43). Die Koagulation erfolgt in mehreren Etappen unter ständiger Kontrolle des Resultates und unter Mitarbeit des Kranken.

Aus der oben skizzierten Stellung des Pallidums im extrapyramidal-motorischen Funktionskreis ist ersichtlich, daß Eingriffe am Pallidum im besonderen Maße bei Hyperkinesen und bei den extrapyramidal verursachten Rigorformen angezeigt sind (9, 12, 14, 16, 24, 26, 34, 36, 37, 39, 46). Beim Parkinsonsyndrom — der zahlenmäßig weitaus häufigsten extrapyramidalen Erkrankung — läßt sich durch eine Pallidotomie vor allen Dingen die Ruhespannung bessern, während bei überwiegendem Tremor andere Nuklei angegangen werden müssen (V. o. a. nach *Hassler* [11, 23, 25]). Die Akinese läßt sich am schlechtesten beeinflussen.

Eine Einschränkung von der **Indikation** her ergibt sich lediglich durch begleitende internistische Erkrankungen, z. B. Lungenemphysem, Herz- und Kreislaufschwäche oder fortgeschrittene Arteriosklerose. In diesen Fällen ist das Operationsrisiko, welches sonst durchschnittlich etwa 1—3% beträgt, erhöht. Es sind vornehmlich Blutungen, die entweder während der Operation auftreten oder den postoperativen Heilungsverlauf komplizieren. Läßt sich die Blutung noch während der Operation erkennen, so kann das Gefäß in gleicher Weise koaguliert werden, wie dies bei dem Eingriff im Pallidum selbst der Fall ist.

Zur speziellen Indikation einer Pallidotomie beim **Parkinsonsyndrom** ergibt sich nach unseren Erfahrungen folgendes:

Bei unaufhaltsamer Progredienz des Leidens oder unbefriedigendem Erfolg der medikamentösen Therapie bzw. Unverträglichkeit (3, 32) scheint uns vom neurochirurgisch-neurologischen Standpunkt aus die Indikation für eine stereotaktische Hirnoperation gegeben (23, 25). Dies alles unter der Voraussetzung, daß ein wesentlicher psychischer Abbau infolge Arteriosklerose nicht vorliegt und daß der internistische Befund keine Gegenindikation gegen die Durchführung der Operation ergibt. In einigen Fällen haben wir — seitdem eine größere Erfahrung bei den stereotaktischen Eingriffen besteht — die Indikation zur Operation aus vitaler Notwendigkeit stellen müssen, obwohl der körperliche Zustand zum Zeit-

punkt der Operation eher noch eine abwartende Haltung erfordert hätte. Diese Patienten waren von einem derartigen Tremor und Rigor beherrscht, daß sie nicht nur praktisch hilflos waren, sondern auch unter einer solchen Erschöpfung litten, daß ihnen weder Liegen noch Sitzen eine Erleichterung brachte.

Im Laufe der letzten Jahre sind an der hiesigen Klinik von bisher 610 stereotaktischen Operationen rund 350 Eingriffe im Pall. int. ant. durchgeführt worden. Abgesehen von der recht niedrigen Anzahl der Zwischenfälle (1—3%), konnten wir in den meisten Fällen eine Besserung und häufig sogar eine so wesentliche Änderung des Zustandsbildes erreichen, daß der **Operationserfolg** in einem hohen Prozentsatz einer Heilung gleichkam (besonders bei Patienten mit einseitig lokalisierten Bewegungsstörungen). Noch während der Operation ist es dem Patienten möglich, auf der operierten Seite die Gliedmaßen wieder zu bewegen. Der Eingriff, den wir zunächst nur einseitig durchführen, erlaubt es im allgemeinen, daß die Patienten bereits am 2. Tag aufstehen und in den folgenden Tagen schon aktiv Gehübungen und krankengymnastische Übungen machen, die für die weitere Konsolidierung des Operationserfolges notwendig sind. In einem Teil der Fälle stellt sich der endgültige Operationserfolg erst nach einigen Wochen ein; gerade hier ist die krankengymnastische Nachbehandlung besonders wichtig. Nach unseren Beobachtungen kann sich — wenn eine doppelseitige Symptomatik besteht — in der späteren postoperativen Phase noch eine leichte Besserung in der nicht operierten Gegenseite einstellen. In einer Reihe von Fällen bessert sich auch das Allgemeinbefinden wesentlich; Gewichtszunahmen bis zu 10 kg sind nach unseren Beobachtungen nicht selten.

Der gesamte **Verlauf** jedoch — dies muß ausdrücklich betont werden — ist an die Entwicklung des jeweiligen Krankheitsbildes geknüpft, d. h. wir können auch erleben, daß nach vorübergehender Besserung durch den operativen Eingriff erneut eine Verschlechterung des Zustandsbildes eintritt, und zwar vornehmlich auf der nicht operierten Seite. Bei diesen Patienten ergibt sich dann die Frage, ob ein Eingriff auf der zweiten Seite indiziert ist. Wir sind bisher in diesen Fällen ganz besonders zurückhaltend gewesen, da wir beobachten konnten, daß bei den doppelseitig operierten Patienten sich die Nebeneffekte potenzieren können. Diese sind jedoch bei der Pallidotomie bedeutend seltener und geringer ausgeprägt als bei symmetrischen Eingriffen im Thalamus.

Bei einseitiger Pallidotomie kommen psychische Veränderungen bei dem normalerweise beobachteten Verlauf nur selten vor; falls sie aber vorhanden sind, bilden sie sich post operationem in wenigen Tagen zurück. Ein möglicherweise präoperativ schon vorhandenes organisches Psychosyndrom wird durch die Operation aber nicht gebessert, sondern eher verschlechtert, wie bei jeder anderen Belastung. Gewissermaßen als Test hat sich in dieser Hinsicht die Verträglichkeit der Luftenzephalographie herausgestellt. Ältere Patienten reagieren postenzephalographisch häufiger mit einem Verwirrtheitszustand, und in diesen Fällen ist auch die Verträglichkeit der Operation oft nicht so gut. Wir möchten daraus schließen, daß die allgemeine Kompensationsfähigkeit des Gehirns bei diesen Patienten herabgesetzt ist und die psychische Alteration daher mit der Vornahme einer stereotaktischen Operation direkt nichts zu tun. In einzelnen Fällen haben wir wegen längerer postenzephalographischer Verwirrtheit von einer Operation ganz abgesehen.

Gemäß der oben erörterten Stellung des Pallidums im extrapyramidalen System läßt sich — nach *Hassler* — noch bei einer Reihe andersartiger extrapyramidaler Krankheitsbilder die Indikation für eine Pallidotomie stellen (16, 16a, 24, 26, 46, 47). Bei den **choreatischen Bewegungsstörungen** wird man die chronisch-progressive Form (Chorea Huntington) bei gleichzeitig vorhandenen psychischen Ausfallserscheinungen (Choreophrenie) im allgemeinen ausnehmen. Dagegen sind die Erfolgsaussichten bei entzündlicher oder toxischer Genese und wohl auch beim choreatischen Syndrom im Präsenium günstiger (37, 38). Noch besser werden — wie Erfahrungen an der hiesigen Klinik erweisen — die **ballistischen Hyperkinesen** durch eine Pallidotomie beeinflußt; dies trifft vor allem dann zu, wenn die Ausprägung des Krankheitsbildes auf distale Körperabschnitte beschränkt ist und nicht gleichzeitig eine Mitbeteiligung des Stammes und des Gesichtes besteht (30).

Das **athetotische Syndrom** ist für eine Pallidotomie nicht nur bei Hemiathetose geeignet, sondern auch bei Athetose double (Status marmoratus *C.* und *O. Vogt),* da dieses Krankheitsbild wegen seiner fehlenden Progredienz einen günstigen Dauererfolg verspricht. Nicht geeignet sind die im jugendlichen Alter und immer progredient verlaufenden Formen des — seltenen — Status dysmyelinisatus und der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. Bei den Symptomenverbänden, die man in den Formenkreis der Diplegia spastica infantilis *(Little)* einzureihen hat, wird die Indikation für eine Pallidotomie nur sehr zurückhaltend zu stellen sein; häufig ist nur durch eine kombinierte Anwendung von zentralen und peripheren Eingriffen eine gewisse Besserung zu erzielen. Eine Pallidotomie ist hier höchstens dann indiziert, wenn im klinischen Bild athetotisch-choreatische oder extrapyramidal-spastische Symptome vorherrschen.

Bei **Dystonie und Torsionsdystonie, Tortikollis** und Tortipelvis sowie bei essentiellem Tremor kann durch eine Pallidotomie höchstens in Kombination mit anderen zentralen oder peripheren Eingriffen eine Besserung erzielt werden (die Ausschaltung bestimmter Thalamusbezirke hat sich besser bewährt). Nicht ermutigend sind schließlich die Erfahrungen mit der Pallidotomie bei der **Wilsonschen Krankheit** infolge der hier zu beobachtenden erhöhten Blutungsneigung durch den gestörten Leberstoffwechsel. Schließlich haben *Spiegel, Wycis* und *Baird* bei Krampfleiden eine Pallidotomie vorgeschlagen, teilweise kombiniert mit einer gleichzeitigen Koagulation im Nucleus amygdalae. Nach diesen Autoren soll sich gerade die Pallidotomie bei den sogenannten **Salaam-Krämpfen der Kinder,** die ja bekanntlich sehr schlecht medikamentös zu beeinflussen sind, äußerst günstig auswirken. Es müssen aber diesbezüglich weitere Erfahrungen gesammelt werden, bis man die Indikationen auf dem Gebiet der Anfallsleiden genauer abgrenzen kann.

Die stereotaktischen Operationen erfordern eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgen und Neuroanatomen. Die gezielten Eingriffe werden daher an der hiesigen Klinik in ständiger enger Zusammenarbeit mit *R. Hassler* ausgeführt.

Schrifttum: 1. Bucy, P. C.: Relationship of the pyramidal tract and abnormal involuntary movements. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 101 bis 117. — 2. Bucy, P. C.: Cortical exstirpation in the treatment of involuntary movements. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 21 (1942), S. 551—595. — 3. Conto, D. et Longo, P.: Le traitment médical des maladies dites extrapyramidales. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 149—171. — 4. Cooper, J. S.: Die Chemopallidektomie bei hyperkinetischen Störungen. Triangel III (Sandoz) (1958), S. 153—157. — 5. Cooper, J. S.: The Neurosurgical Alleviation of Parkinsonism. Thomas, Springfield, II (1956). — 6. Glees, P.: Morphologie und Physiologie des Nervensystems, Thieme, Stuttgart (1957). — 7. Greenfield, G.: Historical Landmarks in the pathology of involuntary movements. 2nd internat. Congr. of Neuropathol., London (1955), S. 3—7. — 8. Greenfield, J. G.: The anatomo-pathology of the extrapyramidal system. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 39—48. — 9. Guiot, G.: Discussion sur les dyskinesies, 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 143—147. — 10. Hallervorden, J.: The basal Ganglia with special reference to the extrapyramidal disorders, 2nd internat. Congr. of Neuropathol., London (1955), S. 23—27. — 11. Hassler, R.: The pathological and pathophysiological basis of tremor and parkinsonism. 2nd internat. Congr. of Neuropathol., London (1955), S. 29—40. — 12. Hassler, R.: Über die Bedeutung der pallidären Systeme für Parkinsonsyndrom und Psychomotorik nach Erfahrungen bei gezielten Hirnoperationen, 1er Congr. internat. de Neurochir., Bruxelles (1957), S. 171—178. — 13. Hassler, R.: Extrapyramidal-motorische Systeme und Erkrankungen, in: Handb. d. inn. Med. V/3, Neurologie, S. 676—904, Springer, Berlin (1953) (hier eingehende Beschreibung der Pathologie u. Klinik). — 14. Hassler, R.: Die extrapyramidalen Rindensysteme und die zentrale Regelung der Motorik. Dtsch. Z. Nervenheilk., 175 (1956), S. 233—258. — 15. Hassler, R.: Über die pathologische Anatomie der Paralysis agitans und der verschiedenen Formen des Parkinsonismus einschließl. des essentiellen Tremors. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 49—56. — 16. Hassler, R. u. Riechert, T.: Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. Nervenarzt, 25 (1954), S. 441—447. — 16a. Hassler, R. u. Riechert, T.: Über die Symptomatik und operative Behandlung der extrapyramidalen Bewegungsstörungen, Med. Klin., 53 (1958), S. 817—824. — 17. Mettler, F. A.: Anatomy and physiology of the extrapyramidal motor passage, 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 11—37. — 18. Meyers, Russel: Surgical interruption of the pallido-fugal fibres, its effects on the syndrom of paralysis agitans and technical considerations in its application. N. Y. St. J. Med., 42 (1942), S. 317 bis 325. — 19. Narabayaschi, H.: Discussion des rapports sur les méthodes stéréotaxiques. 1er Congr. internat. de Neurochir., Bruxelles (1957), S. 182—187. — 20. Narabayaschi, H., Okuma, T. a. Shikiba, S.: Procaine oil blocking of the globus pallidus. Arch. Neurol. and Psychiatr., 75 (1956), S. 36—48. — 21. Narabayaschi, H., Okuma, T. a. Schikiba, S.: Discussion to neurosurgical interventions in extrapyramidal diseases. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles, (1957), S. 138—142. — 22. Peters, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen u. peripheren Nervensystems. Thieme, Stuttgart (1951). — 23. Riechert, T.: Die chirurgische Behandlung des Parkinsonismus. Arch. klin. Chir., 287 (1957), S. 660—666. — 24. Riechert, T.: Stereotaktische

Operationen bei Bewegungsstörungen. Dtsch. Z. Nervenheilk., 175 (1956), S. 511 bis 519. — 25. Riechert, T.: Das Parkinsonsyndrom und seine neurochirurgische Behandlung. M.kurse ärztl. Fortbild. (1958), Nr. 4. — 26. Riechert, T.: Die stereotaktischen Hirnoperationen in ihrer Anwendung bei Hyperkinesen, Schmerzzuständen etc. 1er Congr. internat. de Neurochir., Bruxelles (1957), S. 121—160. — 27. Riechert, T. u. Mundinger, F.: Beschreibung und Anwendunq eines Zielgerätes für stereotaktische Hirnoperationen (II. Modell). Acta neurochir. (Wien), Suppl. III (1955), S. 308—337. — 28. Riechert, T. u. Wolff, M.: Über ein neues Zielgerät zur intracraniellen elektrischen Ableitung und Ausschaltung. Arch. Psychiat. Nervenkr., 186 (1951), S. 225—230. — 29. Riechert, T. u. Wolff, M.: Die technische Durchführung von gezielten Hirnoperationen. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 190 (1953), S. 297—316. — 30. Roeder, F. u. Orthner, H.: Erfahrungen mit stereotaktischen Eingriffen, I. Mitteil. zur Pathologie und Therapie extrapyramidaler Bewegungsstörungen (Hemiballismus, Koagulation im Pallidum). Dtsch. Z. Nervenheilk., 175 (1956), S. 419—434. — 31. Schürmann: Tractotomia postero-lateralis et ventralis. Dtsch. Z. Nervenheilk., 170 (1953), S. 61—71. — 32. Sigwald, J.: Discussion du rapport de traitement médical des affections dites extrapyramidales. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles (1957), S. 179—186. — 33. Spatz, H.: Physiologie und Pathologie der Stammganglien, in: Bethe-Bergmann, Hdb. Physiol., X, Springer, Berlin (1927). — 34. Spiegel, E. A. a. Wycis, H. T.: Stereoencephalotomy, Principles and methods. 1er Congr. internat. Neurochir., Bruxelles (1957), S. 91—118. — 35. Spiegel, E. A. a. Wycis, H. T.: Stereoencephalotomy (Thalamotomy and related Procedures). Part. I: Methods and stereotaxic Atlas of the Human Brain. Grune and Stratton, New York (1952). — 36. Spiegel, E. A. et Wycis, H. T.: Principes et applications de la stéréoencéphalotomie. Acta Neurochir. (Wien), 1 (1950), S. 137—152. — 37. Spiegel, E. A. a. Wycis, H. T.: Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements. Acta Neurochir., 2 (1952), S. 417—422. — 38. Spiegel, E. A. a. Wycis, H. T.: Role of pallidum in genesis of some choreic movements. Neurology, 3 (1953), S. 261—266. — 39. Spiegel, E. A. a. Wycis, H. T.: Stereoencephalotomy in the treatment of parkinsonian tremor. J. Amer. Geriat. Soc., 2 (1954), S. 317 bis 320. — 40. Spiegel, E. A., Wycis, H. T. a. Baird III, H. W.: Pallidotomy and Pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders. Amer. med. Ass. Arch. Neurol. Psychiat., 80 (1958), S. 714—728. — 41. Spiegel, A. E., Wycis, H. T. a. Freed, H.: Stereoencephalotomy, Thalamotomy and realted procedures. J. Amer. med. Ass., 148 (1952), S. 446—451. — 42. Talairach, J., David, M., Tournoux, P., Corredor, H., et Kvasina, T.: Atlas d'anatomie stéréotaxique. Masson, Paris (1957). — 43. Umbach, W.: Tiefen- und Cortexableitungen während stereotaktischer Operationen am Menschen. 1er Congr. internat. Neurochir., Bruxelles (1957), S. 161—170. — 44. Vogt, C. u. O.: Zur Lehre von den Erkrankungen des striären Systems. J. Psychol. Neurol., 25, Suppl. 3 (1920), S. 627—846. — 45. Walker, A. E.: The primate Thalamus. Univ. of Chicago Press, II (1938). — 46. Walker, A. E.: Physiological principles and results of the neurosurgical interventions in extrapyramidal diseases. 1er Congr. internat. de Sci. neurol., Bruxelles, I (1957), S. 118—137. — 47. Wycis, H. T. a. Spiegel, E. A.: Treatment of certain types of chorea, athetosis and tremor by stereoencephalotomy. J. internat. Coll. Surg., 25 (1956), S. 202—207.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. W. Fünfgeld, Neurochirurgische Univ.-Klinik, Freiburg i. Br., Hugstetter Straße 55.

DK 616.858 - 089

Der puberale Instinktwandel

von ERNST KRETSCHMER

Zusammenfassung: Die Ablaufsphasen des puberalen Instinktwandels wurden skizziert und die Varianten bis zu den pathologischen Übergangsformen beleuchtet. Diese Probleme sind teilweise einer exakten Bearbeitung zugänglich. Es wurde der Entwicklungsstand jedes einzelnen Reifungsmerkmals pro Lebensjahr in Mittelwerten bestimmt. Von diesen Standardwerten aus kann der Entwicklungsstand jedes einzelnen Merkmals im individuellen Fall mit seiner Abweichung vom Mittelwert berechnet werden. Von hier aus lassen sich dann wieder die Korrelationen zu den psychischen Verhaltensweisen, vor allem mit projektiven Testmethoden, bestimmen. Es hat sich bei unseren Forschungsarbeiten der letzten Jahre gezeigt, daß bei den Pubertätsproblemen nicht nur die einfachen Reifungshemmungen und Reifungsbeschleunigungen zu beachten sind, sondern vor allem auch die Frage der Synchronie und Asynchronie im Tempo der einzelnen Reifungslinien. Die asynchron reifenden Jugendlichen sind häufig erhöht gefährdet, sowohl in ihrer gesamtcharakterologischen Entwicklung wie auch speziell in der Richtung eigenartig paradoxer Triebdurchbrüche.

Summary: The author sketches the phases during the course of puberal alterations of instinct and describes the varying courses up to the pathological transitory forms. These problems are in part amenable to an exact study. The developmental stage of every individual feature of maturity per year of life was determined in the form of average values. Judging by these standard values the developmental stage of every separate feature can be calculated in the individual case with regard to deviations from the average values. From these standard values the correlations to the psychic behaviour can be assessed chiefly by application of projective test-methods. Our research work of recent years has demonstrated that in the study of problems of puberty attention has to be paid not only to the simple inhibitions of maturation and accelerations of maturation, but chiefly also to the problem of synchrony and asynchrony of the speed of the individual lines of maturation. Asynchronically maturating adolescents especially are frequently endangered regarding the development of their whole character and especially in regard to peculiar paradox emergence of instinct.

Résumé: L'auteur fait un schéma des phases de développement de la modification pubérale de l'instinct et il met en lumière les variantes pouvant aller jusqu'aux formes de transition pathologiques. Ces problèmes sont, en partie, accessibles à une étude exacte. L'état de développement de chaque caractère de maturation a été déterminé en valeurs moyennes par année de vie. A partir de ces valeurs standards il est possible de calculer dans quelle mesure l'état de développement de chaque caractère chez les différents individus s'écarte de la valeur moyenne. De là on peut ensuite déterminer à nouveau les corrélations avec les comportements psychiques, surtout à l'aide de tests projectifs. Il est apparu dans nos travaux de recherche des dernières années que dans le cas des problèmes de la puberté il ne faut pas seulement considérer les simples arrêts ou accélérations dans le développement de la maturation mais surtout la question de la synchronie ou de l'asynchronie dans le rythme des différentes lignes de maturation. Les jeunes gens qui ont un développement pubéral asynchrone sont fréquemment plus exposés aussi bien dans leur évolution caractériologique totale que spécialement en direction d'un singulier débordement paradoxal des instincts.

Die Phänomene, die sich unter dem Umbau der Instinkte bei der Passage durch die Pubertät entwickeln, und die konstitutionsbiologischen Variantenbildungen, die dabei entstehen, haben wir in den letzten Jahren in ihren körpermorphologischen, experimentellen, klinischen und soziologischen Auswirkungen konvergierend von verschiedenen Seiten studiert. Klinisch gehen diese Varianten auf der psychischen Seite von den alltäglichen Pubertätsschwierigkeiten normaler junger Leute über die immer schärfer akzentuierten psychopathischen Pubertätskrisen bis zu den leichtesten Heboiden und von da weiter bis in die schweren Zerfallsformen des Jugendirreseins hinein.

Das zugrundeliegende umfangreiche Forschungsmaterial zur Physiologie und Pathologie der konstitutionellen Pubertätsentwicklung kann hier in Kürze nicht referiert werden. Es findet sich in den Kapiteln 14—16 der 21. Auflage „Körperbau und Charakter", ferner in Kapitel 9 der 11. Auflage meiner „Medizinischen Psychologie" und in meinem Buch „Psychotherapeutische Studien", Kapitel 6—7. Auf die exakte Darstellung der experimentellen und statistischen Methodik zur Erfassung der psychophysischen Korrelationen der Pubertät durch meinen Mitarbeiter *Ch. Schick* in der „Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre" sei besonders hingewiesen; in seinen Arbeiten wird das große Untersuchungsmaterial unserer „Forschungsstelle für Konstitutions- und Arbeitspsychologie" ausgewertet, das auch unseren experimentellen Studien von *Steinwachs u. a.* zur puberalen Psychomotorik zugrunde liegt. Nach der klinisch statistischen Seite ist die Monographie von *Wolfgang Kretschmer* „Die Neurose als Reifungsproblem" vielfach bekannt geworden.

Der puberale Instinktwandel hat bestimmte Ablaufphasen, die in bestimmten Zeitspannen nacheinander gesetzmäßig abgewickelt und vollendet werden müssen. Was das Eltern-Kinder-Verhältnis betrifft, so ist der Abbau seines instinktmäßigen Charakters, der mit der „Brutpflege" zusammenhängenden Instinktgruppe, mit dem Aufbau des Sexualtriebes in der Pubertät eng ineinandergreifend und geradezu reziprok. Je mehr Elternbindung bestehen bleibt (z. B. bei dem sogenannten „Muttersöhnchen"), desto weniger kann sich die

Gattenwahl glatt entwickeln. Störungen des sozialen Kontaktes ergeben sich sofort nach beiden Seiten, wenn dieser Grundvorgang aus biologischen Gründen nicht richtig abläuft. Normal ist hier ein dreigliedriges Verlaufsschema, in dem die positive Instinktbindung der kindlichen Phase über die in der Frühpubertät einsetzende negative oder Protestphase innerhalb weniger Jahre in die Instinktablösung von den Eltern, d. h. in die ruhig neutrale Haltung des Erwachsenen zu seinen Eltern übergeht, deren größere Herzlichkeit oder Kühle sich nicht mehr nach Instinktmechanismen, sondern nach dem Grade der persönlichen Zusammenstimmung richtet.

Bei Reifungsgehemmten kann sich nun jede dieser biologischen Phasen beliebig in die Länge ziehen, akzentuieren, ja selbst als dauernder Charakterbestandteil fixieren. Es kann die positive Instinktabhängigkeit von den Eltern sich ebenso tief ins erwachsene Alter hinein erhalten, wie z. B. die Phase des Pubertätsprotestes gegen den Vater und damit gleichzeitig des beständigen Sichauflehnens gegen alle äußere Autorität; durch die entstehenden Diskrepanzen nehmen diese Haltungen dann meist einen überspannten, überreizten, neuroseartigen Charakter an. Der normale Instinkt von gestern kann so die Neurose von morgen werden. Die klare Erkenntnis dieser Naturgesetze ist für das richtige Verständnis und die richtige Behandlung jugendlicher Menschen von ausschlaggebender Bedeutung.

Wir haben, wie gesagt, in den letzten Jahren in der Klinik und ebenso in der angeschlossenen Forschungsstelle gerade diese Probleme der Passage durch die Pubertät und Nachpubertät methodisch entwickelt, und zwar nicht nur an Patienten, wo diese Dinge hauptsächlich in der Neurosenlehre zum Tragen kommen, sondern vor allem auch an Probanden, die als ungefähr repräsentativ für den Durchschnitt der Bevölkerung gelten können. Bei diesen Probanden handelt es sich um Lehrlingsbewerber, die wir für die südwestdeutsche Industrie zum Zweck der Einstellung oder Nichteinstellung im Betrieb untersuchten. Dabei wird man nicht nur die Frage der Beschleunigung oder Verlangsamung der puberalen Entwicklung im ganzen beachten müssen, sondern in erster Linie die Reibungen und Schwierigkeiten, die dadurch entstehen, daß ein Teil der gesamtkonstitutionellen Faktoren, insbesondere der sexualkonstitutionellen Entwicklungslinien, voraus ist, vorreift und ein anderer zurückbleibt. Das gibt dann sehr charakteristische Gegenspannungen, Kollisionen und Triebstauungen im Innern des Organismus, die häufig charakterologische Fehlhaltungen und explosive Reaktionen hervorrufen. Es kommt hier also nicht nur auf die Frage der Akzelerierung und Retardierung, sondern vor allem auch auf die Frage der Synchronie und Asynchronie, d. h. der Abstimmung der einzelnen Reifungslinien, der körperlich-seelischen Entwicklungslinien aufeinander an.

Zunächst muß man die Standardwerte für den Entwicklungsstand jedes einzelnen körperlichen Reifungsmerkmals pro Lebensjahr in Mittelwerten bestimmen, so daß man Werte erhält, die durchschnittlich in unserer Bevölkerung in einem bestimmten Lebensjahr ereicht und erwartet werden müssen. Von diesen Standardwerten aus kann man wiederum berechnen, wie weit bei dem einzelnen Individuum der Entwicklungsstand des Merkmals a, b, c usw. von ihnen abweicht. Diese Abweichungen muß man sowohl für die allgemein konstitutionellen Wuchs- und Reifungsmerkmale ermitteln, die sich ja vielfach auch metrisch bestimmen lassen, als auch für die Entwicklung der Sexualkonstitution, also der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale in dem quantitativen Grad ihrer Ausprägung.

Das Ergebnis kann man korrelieren mit den psychischen Verhaltensweisen, die sich mit Hilfe projektiver Testmethoden besonders dem *Rorschach* und *TAT*, sehr schön darstellen lassen. Dies sind deshalb ausgezeichnete Testmethoden, weil sie von unserem ärztlichen Standpunkt aus eigentlich nichts anderes sind als vertiefte Explorationen mit der Möglichkeit der Vergleichung zwischen den einzelnen Individuen. Stellt man die Ergebnisse, die man bei der Untersuchung der körperlichen Reifungsmerkmale und bei den psychologischen Testversuchen erhält, einander gegenüber, so stellt man fest, daß diese zueinander in bestimmten Beziehungen stehen. So sieht man etwa im Phantasietypus der Schlechtreifenden und Asynchronen, z. B. im *TAT*, sehr charakteristische und oft große Restbestände von typisch infantilen oder puberalen Verhaltensweisen, die ihrem Lebensalter nach schon verschwunden sein müßten. Hier entstehen charakteristische psychophysische Entsprechungen, bei denen sich das Körperliche und das Psychische gar nicht voneinander trennen lassen, wie es vor allem bei der Reifung der Sexualkonstitution auch dem Laien klar wird.

Was erkennen wir nun speziell für Klinik, Pädagogik und Kriminalbiologie aus dieser Grundlagenforschung? Hier ist auch die Kriminalbiologie nur ein spezieller Sektor aus gewissen allgemeineren Gesetzmäßigkeiten. Ich will auf die Probleme der einfachen Reifungsbeschleunigung und Reifungshemmung nicht eingehen, sondern nur auf die Asynchronien, die sich uns bei weitem als das wichtigste gezeigt haben. Die asynchron Reifenden sind öfters Jugendliche, die erhöht gefährdet sind in ihrer gesamtcharakterologischen Entwicklung, wie auch speziell in der Richtung von eigenartig paradoxen Triebdurchbrüchen. Diese Asynchronen geben vermehrt Fehlzündungen in ihrem charakterologischen Verhalten, z. B. in der Lehre, beim Militär; sie neigen zu übermäßigen Protesthaltungen, zu Kurzschlußhandlungen, zum primitiven Weglaufen; natürlich ist von hier die Grenze zum Kriminellen hin schon ganz fließend. Dieses Verhalten geht dann gelegentlich in jugendkriminelle Handlungen über, die ihrerseits aber lediglich ein Teilproblem dieser schiefen Charakterentwicklung und ihrer irrationalen Triebdurchbrüche darstellen. Das sind Probleme des puberalen Instinktwandels und infolgedessen gerade durch die Unregelmäßigkeit des Überganges von der Instinktbindung an die Eltern zum Aufbau des normalen sexuellen Verhaltens bedingt. Gerade in dieser Übergangsphase muß es zu Spannungen im Triebuntergrund kommen, wenn die Entwicklungen asynchron und gestört verlaufen. Deshalb sind die Asynchronen auch kriminologisch von Bedeutung.

Einmal handelt es sich um die bereits erwähnten zirkumskripten Durchbrüche, die sich nicht in die Charakterologie des Betreffenden einordnen lassen, sondern die oft ganz irrational, und zwar meistens in Ausnahmezuständen, durch eine sonst andersartige Persönlichkeitshaltung durchbrechen, so daß man den Anfang und das Ende eines solchen Triebdurchbruchs genau feststellen kann. Diese Entwicklungen verlaufen in kriminologisch relevanten Fällen genauso wie in Neurosefällen, wo, etwa bei teilretardierten Mädchen, z. B. anläßlich des Versuchs eines ersten Sexualverkehrs oder anläßlich der Verlobung ganz paradoxe irrationale Reaktionen entstehen, die völlig aus ihrem sonst ruhigen und geordneten Verhalten herausfallen. Diese Fehlreaktionen, Triebstauungen und irrationalen Triebdurchbrüche können heute beim Arzt in Form einer Neurose oder Panikreaktion, morgen beim Lehrer und übermorgen beim Kriminalisten auftauchen. Es ist oft reiner Zufall, ob sie zuerst in die Behandlung des Richters, des Arztes oder des Pädagogen geraten.

Will man nun an die Persönlichkeit herankommen und sie verstehen, dann muß man sich darüber klar sein, daß man sich nicht damit begnügen kann, die komplexen charakterologischen Eigenschaften und Bezeichnungen auszuwerten, sondern daß man die **Strukturanalyse der Persönlichkeit,** die mindestens so wichtig ist wie die Psychoanalyse der Erlebnisformen, nach verschiedenen Kategorien ausbauen muß. Wir haben uns daran gewöhnt, die einzelnen Triebe zunächst getrennt zu untersuchen, die Sexualtriebe, Aggressionstriebe, oralen Triebe, Bewegungstriebe usw., die uns ja aus Tierversuchen mit nachweisbaren hirnphysiologischen Kontakten als echte Triebformen bekannt sind. Wir dürfen uns nicht auf die Untersuchung der soziologisch relevanten Triebe beschränken. Denn

oft können uns Verhaltens- und Erlebnisweisen, die mit der Kriminologie gar nichts zu tun haben, wie etwa ein Appetenzwandel in der Beziehung sauer und süß, wertvolle Fingerzeige geben. Häufig liegen dann in der ganzen Triebgarnitur nicht nur eine, sondern mehrere Störungen vor. — Macht man da z. B. das Hirnluftbild und sieht sich die Gegend des Zwischenhirns mit dem 3. Ventrikel an, so stößt man oft auf überraschende Tatsachen, die darauf hindeuten, daß der Betreffende eine frühe Enzephalitis gehabt hat, die in der ganzen Triebgarnitur Störungen verursacht. Deshalb sind alle Triebe von Bedeutung, nicht nur etwa die kriminologischen für sich isoliert. Haben wir die Triebgarnitur, die Grundtemperamente und schließlich den Aufbau der Persönlichkeit in ihren komplexen Charakterqualitäten mit all ihren Brechungen und Milieuwirkungen untersucht, dann erhalten wir oft ein sehr schönes, präzises Bild der Persönlichkeit, das uns auch diagnostisch gute Anhaltspunkte bieten kann.

Vor allem möchte ich darauf hinweisen, daß die Untersuchung der Reifungsgrade in der exakten Form, wie eben geschildert, die Persönlichkeit immer ganzheitlich erfaßt und uns sehr wesentliche Anhaltspunkte für die weitere Beurteilung von Schwererziehbaren gibt, wie sie ja auch für die Psychotherapie Indikationen zu geben vermag.

Es ist bekannt, daß eine **Nachreifung** eintreten kann. Wenn man z. B. solchen jungen Mädchen, die Panikreaktionen bei den ersten Anforderungen an die Leistungsfähigkeit ihrer Sexualkonstitution zeigen, zunächst einmal verbietet, mit der Heiratsfrage umzugehen, kann man erleben, daß diese Störungen nach ein paar Jahren behoben sind. Genauso kommt dies auch bei den Frühkriminellen vor, bei denen wieder andere Triebstrukturen, vor allem Aggressionen und Protesthaltungen, in Erscheinung treten. Andererseits gibt es auch solche Fälle, in denen Restbestände von infantilen und juvenilen Strukturen nicht ausreifen, sondern bestehen bleiben, so daß die Gefahr weiterer triebhafter Entgleisungen besteht. Aber die Prognose ist auch in solchen Fällen deshalb nicht ganz ungünstig, weil außer der Möglichkeit der späten Nachreifung auch die Möglichkeit allmählicher charakterologischer Kompensationen bzw. soziologischer Vorbeugung immer einkalkuliert werden muß.

Schrifttum: Kretschmer, E.: Körperbau und Charakter, 21. Aufl., Springer-Verlag (1955); Medizinische Psychologie, 11. Aufl., Thieme-Verlag (1956); Psychotherapeutische Studien, Thieme-Verlag (1949). — Kretschmer, Wolfgang: Die Neurose als Reifungsproblem, Thieme (1952). — Steinwachs u. Barmeyer: Die Beziehungen der Feinmotorik zu den puberalen Alters- und Reifungsgraden. Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre, 31 (1952). — Schick, Ch.: Über die quantitative Diagnostik des konstitutionellen Entwicklungsablaufs in der Pubertät. Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre, 33 (1955). — Zahlreiche weitere Arbeiten dieser und anderer Mitarbeiter siehe Text und Literaturverzeichnis in E. Kretschmer, „Körperbau und Charakter", 21. Aufl., Springer-Verlag (1955).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. E. Kretschmer, Univ.-Nervenklinik, Tübingen, Osianderstr. 22.

DK 612.661

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. *E. Wollheim*)

Tubuläre Insuffizienz und sogenanntes „akutes Nierenversagen"

von ERNST WOLLHEIM

Zusammenfassung: 1. Als tubuläre Insuffizienz wird ein einheitliches klinisches Syndrom zusammengefaßt, das durch geringe Eiweißausscheidung, Mikrohämaturie, seltener Nierenepithelien, sehr selten Zylinder, regelmäßig durch Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und verminderte Phenolrotausscheidung gekennzeichnet ist. Es kann in allen Schweregraden beobachtet werden, anfangs mit normaler Harnmenge, dann mit Oligurie bis zur Anurie, in der Reparationsphase häufig mit Polyurie. Es kommt leicht zu einer Vermehrung des Rest-N, vorwiegend durch Retention von Harnstoff. Bei den schwersten tubulär bedingten Urämien steigen die Rest-N-Werte exzessiv hoch an, und Störungen des Elektrolytstoffwechsels sind häufig (insbesondere Hypokaliämie oder Hyperkaliämie).

2. Tubuläre Insuffizienzen zeigen eine vielfältige Ätiologie:

a) entzündliche und infektiös-toxische Erkrankungen.
b) toxisch-allergisch ausgelöst,
c) zirkulatorisch bedingt.

3. Tubuläre Insuffizienzen werden bei zahlreichen extrarenalen Erkrankungen beobachtet, z. B. bei Infekten verschiedenster Art (Hepatitis, Typhus, Paratyphus, andere intestinale Infekte, Frühnephritis des Scharlachs), ferner bei Vergiftungen mit Quecksilber, Tetrachlorkohlenstoff, Knollenblätterschwamm, bei Transfusionsschäden, renaler Ischämie oder Hypoxie infolge ungenügender Nierendurchblutung, z. B. bei Gefäßinsuffizienzen, bei Schocksyndrom (traumatisch, postoperativ, postinfektiös), bei Myokardinfarkten und nach großen intestinalen Blutungen sowie im Coma hepaticum und Coma diabeticum. In allen diesen Fällen ist die tubuläre Funktionsstörung als primär tubuläre Erkrankung der Niere aufzufassen. Dazu kommen die primär tubulären Erkrankungen der Niere im engeren Sinne, wie interstitielle Nephritis, aszendierende Infektionen bei Steinnieren oder Prostatahypertrophie, Pyelonephritis. Tubuläre Insuffizienzen bleiben anhyperton, solange nicht der Gefäßapparat der Glomeruli in den Krankheitsprozeß einbezogen ist oder intrarenale Drucksteigerungen auftreten.

Sekundäre tubuläre Insuffizienzen können bei primär glomerulären Erkrankungen beobachtet werden, wenn der Krankheitsprozeß vom Glomerulus auf das Interstitium übergreift: „tubuläre Komplikation" bei der subakuten oder chronischen schwersten Glomerulonephritis. Die tubuläre Beteiligung wird in diesen Fällen durch den Verlust der Konzentrationsfähigkeit und den Anstieg des Rest-N erkennbar. Sie ist eindeutig von dem „nephrotischen Einschlag" mit hochgradiger Proteinurie und Ödemen zu trennen.

4. Die Unterscheidung der primär tubulären von den primär glomerulären Funktionsstörungen ist aus therapeutischen Gründen zweckmäßig.

5. Der Ausdruck „tubuläre Insuffizienz" umfaßt alle Schweregrade tubulärer Funktionsstörungen und entspricht daher der klinischen Realität besser als die Bezeichnung „akutes Nierenversagen". Die Bezeichnung „akute toxische Nephrose" für die hier besprochenen Funktionsstörungen ist unzweckmäßig, da der Ausdruck Nephrose oder nephrotisches Syndrom für ein wohldefiniertes Bild glomerulärer Funktionsstörungen anzuwenden ist, das durch hochgradige Proteinurie und Ödeme gekennzeichnet ist.

Summary: Tubular insufficiency is considered as a uniform clinical syndrome which is characterised by: Slight excretion of protein, microhaematuria, in rare cases by epithelia of the kidneys, in very rare cases by cylinders, by regular reduction of concentration power, and by reduced excretion of phenol-red. All degrees of severity can be observed beginning with a normal quantity of urine, then with oliguria up to anuria, and during the phase of reparation, often with polyuria. Residual nitrogen is often increased, chiefly by retention of urea. In cases of severe tubular uraemias the values of residual nitrogen rise excessively, and disturbances of the electrolyte house-

hold often occur (especially hypopotassiaemia and hyperpotassiaemia).

2. Tubular insufficiencies show a varied aetiology; they are observed in cases of:

a) Inflammatory and infectious toxic diseases.

b) Toxic-allergic illnesses.

c) Circulatory disturbances.

3. Tubular insufficiencies are observed in numerous extrarenal diseases, e.g. infections of various kinds (hepatitis, typhoid fever, paratyphoid fever, other intestinal infections, early nephritis of scarlatina), furthermore, in poisonings by mercury, carbon tetrachloride, death-cup, damages due to transfusions, renal ischaemia or hypoxia due to inadequate blood supply to the kidneys, e.g. vascular insufficiencies, shock syndrome (traumatic, postoperative, postinfectious) in myocardial infarctions, as well as in the hepatic coma and the diabetic coma. In all these cases the disturbance of tubular function must be considered as a primary tubular disease of the kidney in the stricter sense, such as interstitial nephritis, ascending infections in cases of kidney stone, or prostatic hypertrophy, and pyelonephritis. Tubular insufficiencies remain anhypertonic, as long as the vascular apparatus of the glomeruli is not involved by the process of the disease or as long as increased intrarenal pressure does not occur.

Secondary tubular insufficiencies can be observed in primarily glomerular diseases when the disease process of the glomerulus involves the interstitial tissue: "Tubular complication" in the case of subacute or chronic severe forms of glomerulonephritis. The tubular involvement can, in these cases, be diagnosed by the loss of concentration power and the increase of residual nitrogen. It can be clearly distinguished from the "nephrotic touch" with severe albuminuria and oedema.

4. The distinction of primary tubular from the primary glomerular functional disorders are necessary from the therapeutic point-of-view.

5. The term "tubular insufficiency" comprises all degrees of severity of tubular functional disturbances and therefore corresponds better with clinical reality than the term "acute renal failure". The term "acute toxic nephrosis" for the functional disorders, as reported upon here, is inadequate, because the term nephrosis or nephrotic syndrome concerns a clearly defined picture of functional disturbances which is characterized by albuminuria and oedema.

Résumé: 1. L'expression «insuffisance tubulaire» résume un syndrome clinique présentant de l'unité et caractérisé par une faible élimination de protéines, de la microhématurie, plus rarement des pertes d'épithéliums du rein, très rarement des cylindres, régulièrement par restiction de la capacité de concentration et par une diminution de l'élimination de phénolrouge. Elle peut s'observer à tous les degrés de gravité, initialement elle s'accompagne d'une quantité d'urine normale, puis d'oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie et dans la phase de réparation fréquemment de Polymie. Il se produit aisément une augmentation du reste azotémique, principalement par rétention d'urée. Dans le cas des urémies les plus graves, conditionnées par des facteurs tubulaires, les valeurs du reste azolémique augmente énormément et les troubles du métabolisme des électrolytes sont fréquents (en particulier hypocaliémie ou hypercaliémie. 2. L'étiologie des insuffisances tubulaires revêt un aspect multiple: Elles s'observent

a) dans le cas des affections inflammatoires et toxico-infectieuses;

b) elle sont déclenchées par des facteurs toxico-allergiques;

c) elles sont conditionnées par des facteurs circulatoires.

3. On observe des insuffisances tubulaires dans le cas de nombreuses affections extrarénales, par exemple dans les infections les plus diverses (Hépatites, typhoïde, paratyphoïde, d'autres infections intestinales, néphrite précoce de la scarlatine). De plus dans les empoisonnements causés par le mercure, le tétrachlorure de carbone, l'amanite phalloïde, dans les lésions de transfusions, l'ischemie rénale ou l'hypoxie, les syndromes de choc (traumatiques, postopératoires, postinfectieux), dans les infarcts du myocarde et après les grosses hémorrhagies intestinales ainsi que dans le coma hepaticum et le coma diabéticum. Dans tous ces cas il faut concevoir le trouble fonctionnel tubulaire comme affection tubulaire primaire.

A cela viennent s'ajouter les affections tubulaires primaires du rein au sens restreint, tels que néphrite interstitielle, infections ascendantes dans le cas des calculs rénaux ou hypertrophie de la prostate, pyelonéphrite. Les insuffisances tubulaires restent exemptes d'hypertension tant que l'appareil vasculaire des glomérules n'est pas affecté par le processus morbide ou qu'il n'apparaît pas d'augmentations de pressions intrarénales.

Les insuffisances tubulaires secondaires peuvent s'observer dans les affections glomérulaires primaires, quand le processus morbide passe du glomerulus à l'interstitium:

«Complication tubulaire» dans le cas des glomérulonéphrites subaiguës ou chroniques les plus graves. Dans ces cas on reconnaît que l'insuffisance tubulaire intervient dans le processus morbide à la perte de la faculté de concentration et à l'augmentation du reste azotémique.

Il faut nettement la séparer de la tendance néphrotique accompagnée d'albuminurie à haut degré et d'œdèmes.

4. Pour des raisons thérapeutiques il est opportun de distinguer les troubles fonctionnels tubulaires primaires des troubles fonctionnels glomérulaires primaires.

5. L'expression «insuffisance tubulaire» comprend tous les degrés de gravité des troubles fonctionnels tubulaires et, pour cette raison, elle correspond mieux à la réalité clinique que la désignation «insuffisance rénale aiguë». L'expression «néphrose toxique aiguë» est impropre pour désigner les troubles fonctionnels traités dans cette étude car le terme néphrose ou syndrome néphrotique doit être employé pour un aspect bien défini des troubles fonctionnels glomérulaires, lequel est caractérisé par de l'albuminurie à haut degré et des œdèmes.

Als **tubuläre Insuffizienz** fassen wir seit 1951 ein in seiner klinischen Symptomatologie einheitliches und wohldefiniertes Syndrom zusammen. Es ist gekennzeichnet durch Symptome, die alle auf die funktionelle Schädigung des tubulären Apparates hinweisen: im Harn solcher Patienten werden geringe Mengen von Eiweiß, meist nur eine leichte Opaleszenz, stets weniger als 2‰ Esb., im Sediment 1—10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld, gelegentlich einige Leukozyten, geschwänzte oder verfettete Nierenepithelien, nur bei schwersten Krankheitsfällen dieser Art und selten Riesenzylinder gefunden. Die Konzentrationsfähigkeit ist eingeschränkt, oft schon ohne Durchführung eines Durstversuches erkennbar. Bei den leichtesten Graden der Krankheit kann die Harnmenge normal bleiben, später kommt es zur Oligurie, bei den schwersten Graden der Funktionsstörung zur Anurie. Im Ausheilungsstadium wird oft eine Polyurie beobachtet. Relativ rasch steigt der Rest-N an. Dabei wird vorwiegend eine Vermehrung von Harnstoff und Harnsäure gefunden, während die primär glomerulär bedingten Erhöhungen des Reststickstoffes durch den hohen Kreatininspiegel im Serum gekennzeichnet sind. Der Anstieg des Rest-N kann bei leichten Fällen flüchtig sein. Kommt es zu schweren Funktionsstörungen mit exzessiver Oligurie bis Anurie, so bezeichnen wir das Krankheitsbild am besten als tubulär bedingte Urämie. Hierbei werden oft besonders hohe Rest-N-Werte und bedrohliche Störungen des Elektrolythaushaltes, z. B. Hypo- oder Hyperkaliämien, beobachtet. Als brauchbare Funktionsprüfung für die Erkennung der tubulären Insuffizienz hat sich die auf Beobachtungen von *Marshall* sowie *Rowntree* und *Geraghty* zurückgehende Phenolrotprobe erwiesen. Wir wenden sie in der Modifikation an, die von *Moeller* und *Bedö* an meiner Klinik entwickelt wurde.

Die Phenolrotausscheidung wird 15 Min. nach i.v. Injektion von 6 mg Phenolsulfonphthalein „Merck" (Phenolrot) untersucht, nachdem der Patient ³/₄ Std. vorher 600 ccm Flüssigkeit getrunken hat. Bei normaler Funktion der Tubuli werden je nach Lebensalter in dieser Zeit 35—40% der injizierten Farbstoffmenge ausgeschieden. Daß schwere Durchblutungsstörungen der Nieren auch ohne isolierte Beeinträchtigung der tubulären Funktion die Phenolrotausscheidung herabsetzen, ist bekannt, ebenso die schon physiologischerweise im Alter eintretende Verminderung der Ausscheidung. Werte unter 30% dürfen bei technisch einwandfreier Durchführung des Tests stets als pathologisch angesehen werden. Die Diagnose einer tubulären Insuffizienz bedarf aber neben dem Phenolrottest stets noch des einen oder anderen der obengenannten Symptome.

Klinische Beobachtungen und Untersuchungen der Nierenfunktion, die z. T. gemeinsam mit meinen Mitarbeitern *J. Moeller* sowie *Rex, Bedö* u. a. durchgeführt wurden, ergaben, daß die tubuläre Insuffizienz ein klinisch und pathophysiologisch

einheitliches Syndrom mit sehr verschiedener Ätiologie ist. Die Einführung des Begriffes der tubulären Insuffizienz erschien uns als notwendige Konsequenz aus den Erkenntnissen, die seit 1941 insbesondere in den USA durch Anwendung verschiedener Clearanceverfahren zu der seit *Ludwig* und *Heidenhain* diskutierten Physiologie und Pathophysiologie der Niere gemacht wurden (vgl. das Standardwerk von *Homer Smith*). Neuerdings sind besonders wesentliche Beiträge zum Problem der normalen und pathologischen Funktion der Tubuli mit den Untersuchungen von *Wirz* sowie von *Ullrich* aus dem Kramerschen Institut zu verzeichnen.

Das Bemühen, die beim Kranken feststellbaren Nierenfunktionsstörungen zu lokalisieren, führte uns zur Einteilung der Nierenerkrankungen in primär glomeruläre und primär tubuläre Störungen. Es mußte zunächst (1951) noch offen bleiben, ob der Begriff der Nephrose bzw. des nephrotischen Syndroms, gekennzeichnet durch massive Proteinurie und Ödeme, als dritte besondere Krankheitsgruppe abzutrennen wäre. Die von *Randerath* bereits 1937 und 1941 eindeutig vertretene Auffassung, daß bei den Nephrosen das primäre Krankheitsgeschehen nicht an den Harnkanälchenepithelien zu suchen ist, sondern in den Glomeruli, wobei die Durchlässigkeitsänderung im Glomerulus mit oder ohne Schädigung der Kapillarwand auftreten kann, ist jetzt mit Recht allgemein akzeptiert. Demnach sind die Nephrosen bzw. das nephrotische Syndrom als Untergruppe der primär glomerulären Erkrankungen einzuordnen.

Die Einführung des neuen Einteilungsprinzips in primär glomeruläre und primär tubuläre Funktionsstörungen verläßt grundsätzlich die bisherige pathogenetisch-ätiologische Einteilung der Nierenerkrankungen, wie sie in dem von *Volhard* entwickelten System gegeben war. Statt dessen wird für die Nieren eine ähnliche funktionelle Betrachtungsweise bei der Gliederung der Krankheitsbilder durchgeführt, wie sie sich bei den Erkrankungen des Herzens oder der Leber bereits seit langem als selbstverständlich durchgesetzt hat.

Wenn *Heintz* kürzlich meinte, die tubuläre Insuffizienz sei bereits von *Volhard* als akute Nephrose in allen ihren Zügen beschrieben worden, so kann sich jeder leicht von dem Irrtum dieser Auffassung überzeugen, wenn er auf Seite 1097 in der 2. Auflage des Handbuches der Inneren Medizin von 1931 die von *Volhard* der Beschreibung der akuten Nephrose gewidmete halbe Seite nachliest. *Volhard* schreibt hier: „Die akute Nephrose entspricht etwa dem, was man als febrile Albuminurie bezeichnet hat." Aber bereits im nächsten Satz ist deutlich manifestiert, daß *Volhard* keineswegs an eine tubuläre Funktionsstörung dabei gedacht hat, denn er betont ausdrücklich die Ausscheidung eines hochkonzentrierten Harnes. Dagegen finden wir Hinweise auf ausschließlich tubuläre Funktionsstörungen relativ frühzeitig in einer Beobachtung von *Bingold* über die Myoglobinniere (1934), in der Beschreibung der Schockniere durch *Moon* sowie im Crush-Syndrom *Bywaters*. Bereits vorher wies *Kempner* (1938) darauf hin, daß eine Hypoxämie durch Herabsetzung der Sauerstoffspannung im durchströmenden Blut Ursache einer reversiblen urämischen Azidose durch Schädigung der Tubuluszellen sein kann. Weitere Hinweise auf vorwiegend tubuläre Funktionsstörungen bringt dann die Beschreibung der sog. lower nephron nephrosis durch *Lucké* (1946) sowie der Schockniere durch *van Slyke*. Schwerste tödlich endende Fälle von tubulärer Insuffizienz finden wir in den Darstellungen von *Spühler* und *Zollinger* bei infektiös bedingter interstitieller Nephritis sowie bei Transfusionsschäden als sog. Chromoproteinniere.

Unsere **eigenen Beobachtungen** gingen davon aus, daß nur ein sehr kleiner Teil der Nierenerkrankungen in die hypertone Gruppe der Glomerulonephritiden gehört. Bei Durchsicht von 7443 Krankengeschichten der Jahre 1949—1952 fand *Brugger* an meiner Klinik nur 21 = 0,28% akute Glomerulonephritiden. Mehr als 800 Patienten (etwa 11%) zeigten während der gleichen Zeit die Symptome anhypertoner tubulärer Funktionsstörungen. Bei dieser Zusammenstellung waren allerdings auch die leichtesten flüchtigen Funktionsanomalien einbezogen. Wenn auch in den letzten Jahren offenbar die akute Glomerulonephritis häufiger wird (1957 wurden unter 3831 Fällen 20 Patienten mit akuter diffuser Glomerulonephritis, 1958 unter bisher 2567 Fällen 25 Patienten mit Glomerulonephritis beobachtet), so ist immer noch die Zahl dieser mit Hochdruck einhergehenden primären glomerulären Erkrankungen verschwindend klein gegenüber den 10 bis 15mal häufigeren anhypertonen primär tubulären Funktionsstörungen. Unter den sehr differenten ätiologischen Faktoren, die zum klinischen Bild einer tubulären Insuffizienz führen können, lassen sich, wie bereits 1951 und 1952 festgestellt, **drei wesentliche Gruppen** erkennen:

1. Die tubuläre Insuffizienz bei entzündlichen und infektiös-toxischen Erkrankungen

Ätiologische Faktoren dieser Art können die Epithelien in den verschiedenen Abschnitten der Tubuli und in sehr verschiedenem Grad pathologisch schädigen. Danach modifizieren sich im einzelnen die zu beobachtenden Funktionsstörungen. Leichteste Fälle dieser Art sind die bei verschiedensten Infektionen zu beobachtenden febrilen Albuminurien (*Volhards* „akute Nephrosen"), allerdings nur dann, wenn eindeutige Zeichen tubulärer Funktionsstörungen vorhanden sind, vor allem eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit. Manche Infektionskrankheiten gehen besonders häufig mit eindrucksvollen tubulären Insuffizienzen einher. So fanden sich z. B. bei der Hepatitis epidemica in einer Gruppe von 83 Fällen 50mal, d. h. bei 60%, tubuläre Funktionsstörungen, Mikrohämaturie, Konzentrationsschwäche, verminderte Phenolrotausscheidung und Oligurie. In die gleiche Gruppe gehört die bei Scharlach in den ersten Tagen der Erkrankung gelegentlich zu beobachtende „Frühnephritis". Sie ist zu unterscheiden von der etwa drei Wochen nach Krankheitsbeginn auftretenden hypertonen Glomerulonephritis des Scharlachs. Besonders schwere tubuläre Insuffizienzen mit Erhöhung des Reststickstoffs und z. T. Störungen des Elektrolythaushalts werden beim Typhus im Stadium der Kontinua und im Stadium amphibolicum sowie bei Paratyphus und anderen akuten intestinalen Infekten gefunden. Aus dem spärlichen Obduktionsmaterial, das bei derartigen infektiösen tubulären Insuffizienzen bisher gewonnen wurde, ist zu schließen, daß in vielen Fällen nicht nur eine direkte Schädigung der Tubulusepithelien, bei den schwersten Erkrankungen bis zur Nekrose mit Zerstörung der Basalmembran gehend, gefunden wird (vgl. *Oliver u. Mitarb.)*, sondern daß daneben noch die Tubulusfunktion durch interstitielle entzündliche Infiltrate beeinträchtigt ist. Diese interstitielle Nephritis, auf die *Spühler* und *Zollinger* bereits früher eindringlich hinwiesen, läßt sich allerdings intra vitam stets nur mit Wahrscheinlichkeit diagnostizieren, es sei denn, daß durch eine Nierenbiopsie die interstitiellen Infiltrate direkt nachgewiesen werden können. Klinisch erkennbar werden stets nur die tubulären Funktionsstörungen solcher Kranker.

Der gleichen Gruppe gehören die tubulären Symptome bei Pyelonephritis, bei mechanischen Hindernissen durch Steinnieren oder Prostatahypertrophie evtl. mit aszendierender Infektion an. Für die Schädigung des tubulären Apparates kommt hier sowohl die mechanische Beeinträchtigung als Folge der Rückstauung des Harns wie das infektiös-toxische Moment mit eventueller Bildung interstitieller Infiltrate in Frage.

Am Beispiel der Pyelonephritis läßt sich besonders gut erkennen, wie im Verlauf einer chronischen Krankheit nach einer primären Störung der tubulären Funktion sekundär auch der glomeruläre Apparat beeinträchtigt wird, Glomeruli ausfallen und schließlich das Bild der pyelonephritischen Schrumpfniere resultiert. *Berning* hat auf die Häufigkeit der Pyelonephritiden wiederholt hingewiesen. Sobald der glomeruläre Apparat stärker befallen wird, wird dieses Krankheitsbild hyperton.

Umgekehrt kann es zu einer deszendierenden Schädigung der tubulären Funktionen bei subakuter oder chronischer

Glomerulonephritis kommen. Diese „tubuläre Komplikation" der Glomerulonephritis ist dann anzunehmen, wenn die Konzentrationsfähigkeit verlorengeht, die Phenolrotausscheidung zunehmend vermindert wird und der Rest-N ansteigt. Häufig werden dann auch Zylinder im Harn gefunden. Es handelt sich hierbei um die schwerste Verlaufsform der Glomerulonephritis. Dieser „tubuläre Einschlag" bei der Glomerulonephritis ist klinisch von dem bekannten „nephrotischen Einschlag" (nach *Volhard)* eindeutig zu trennen. Letzterer ist durch die hochgradige Proteinurie und durch die elektrophoretisch faßbaren Eigenschaften der im Harn ausgeschiedenen Eiweißkörper gekennzeichnet. Auf die primäre Lokalisation dieser eindeutigen nephrotischen Syndrome am Glomerulus, die auf die Erkenntnisse von *Randerath* zurückgeht, wurde bereits oben hingewiesen.

2. Toxisch und allergisch bedingte tubuläre Insuffizienzen

Eindrucksvolle Schädigungen der Tubulusepithelien sind bei der Quecksilber- und Tetrachlorkohlenstoffvergiftung zu beobachten. Dem entspricht das klinische Bild derartiger Vergiftungsfälle mit Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und tubulär bedingter Urämie mit sehr hohen Rest-N-Werten. Wie meine Mitarbeiter *Moeller* und *Marquart* an Kaninchen zeigen konnten, ist die Salyrganvergiftung nicht durch eine Verminderung des glomerulären Filtrates, sondern durch eine tubuläre Insuffizienz mit vermehrter Rückresorption gekennzeichnet. Dem entsprechen auch die beim Menschen unter den üblichen therapeutischen Salyrgandosen auftretenden tubulären Funktionsstörungen. Durch Sulfonamide sowie durch Diamox wird der für die tubulären Funktionen bei der Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichts wesentliche Carboanhydrasemechanismus blockiert. Dabei kommt es zu einer Natrium- und Kaliumdiurese *(Berliner, Kennedy* und *Orloff).* Schwerste tubuläre Funktionsstörungen mit Zerstörung der Basalmembran und Tubulusnekrose mit tödlich endenden Urämien sind auch bei der Kleesalzvergiftung sowie beim kriminellen Seifenabort zu beobachten.

Neben der direkten toxischen Schädigung, beispielsweise durch Sulfonamide, spielt bei den durch diese Stoffe hervorgerufenen tubulär bedingten Anurien und Urämien häufig auch eine allergische Komponente mit. Bei unseren Fällen von Sulfonamidüberempfindlichkeit mit Anurie konnte dieser allergische Anteil der Funktionsstörung durch den Intrakutantest regelmäßig nachgewiesen werden. Ein wesentlicher Teil der bei Transfusionsschäden auftretenden, zu Anurie und Urämie führenden schweren tubulären Insuffizienzen gehört ebenfalls in die Gruppe der allergischen Reaktionen.

Als wahrscheinlich primär toxisch bedingt ist auch die sog. Phenacetinniere aufzufassen. Auf einen einschlägigen Fall dieser Art wird an anderer Stelle von *Moeller* und *Heidland* eingegangen. Allerdings werden bei dieser speziellen Schädigung auch interstitielle Infiltrate beobachtet, so daß diskutiert werden muß, ob schwere Grade tubulärer Schädigung nicht nur zu tubulären Nekrosen, sondern auch zu entzündlichen Infiltraten im Interstitium führen können.

3. Zirkulatorisch bedingte tubuläre Insuffizienzen

Noch weit häufiger als entzündlich infektiöse und toxische Noxen bewirken Ischämie und Hypoxie tubuläre Funktionsstörungen. Dies ging schon aus den Beobachtungen über das Crush-Syndrom und die Schockniere hervor. Wir finden bei Gefäßinsuffizienz mit Oligämie verschiedenster Genese besonders häufig Störungen der tubulären Funktionen, von der leichtesten Oligurie mit Konzentrationsschwäche und Anstieg des Reststickstoffes bis zur Anurie. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um einfache Hypovolumämien oder um Schocksyndrome mit Hämokonzentration handelt (vgl. *Wollheim,* 1955). Eine gleichzeitige Schädigung der Glomeruli und Aufhören der glomerulären Filtration kann nur in den Fällen diskutiert werden, in denen die Gefäßinsuffizienz oder das Schocksyndrom mit einer tiefen arteriellen Drucksenkung einhergeht. Ein mittlerer Druck von 50—60 mm Hg kann als minimal notwendiger Filtrationsdruck im Glomerulus angesehen werden. Bei den meisten Gefäßinsuffizienzen und Schocksyndromen reichen aber die arteriellen Druckwerte für eine primäre Filtration im Glomerulus aus. Die Nierenfunktionsstörungen sind in diesen Fällen ausschließlich am Tubulus lokalisiert, da die Tubulusepithelien sich jeder Einschränkung der Sauerstoffzufuhr gegenüber, möglicherweise infolge der anatomischen Anordnung der Nierengefäße, als besonders empfindlich erweisen. So fanden wir gemeinsam mit *Schneider* bei 55 von 120 unserer Patienten mit akutem Myokardinfarkt schwere tubuläre Insuffizienzen mit Anstieg des Reststickstoffes. Nach großen intestinalen Blutungen wurde in 45 von insgesamt 60 Fällen eine tubuläre Insuffizienz mit Oligurie und Rest-N-Anstieg beobachtet. In gleicher Art durch Einschränkung des Blutvolumens, also zirkulatorisch bedingt, sind auch diejenigen tubulären Funktionsstörungen anzusehen, die mit erheblichem Anstieg des Rest-N, Oligämie bis zur Anurie, im Coma hepaticum als sogenanntes hepatorenales Syndrom beobachtet werden. Eine Verkleinerung des Blutvolumens konnte *Schneider* beim Coma hepaticum ebenso wie beim Coma uraemicum, Coma diabeticum und Coma cerebrale nachweisen. Allerdings muß als wahrscheinlich gelten, daß neben der zirkulatorischen Schädigung beim Coma hepaticum und Coma diabeticum außerdem noch toxische Schäden verschiedener Art den tubulären Apparat treffen. Das gleiche gilt für die schweren tubulär bedingten Anurien und Urämien, die nach großen Verbrennungen beobachtet werden. Beim Coma uraemicum steht in jedem Fall die direkte Läsion der Tubuluszellen außer Frage. Es zeigt sich damit, daß besonders schwere lebensbedrohliche Krankheitsbilder häufig durch die Kombination mehrerer ätiologischer Faktoren ausgelöst werden. Jedenfalls sind die oft als sog. extrarenal bedingte Urämien bezeichneten, lebensbedrohlichen Krankheitsbilder nach unseren Ergebnissen stets primär tubuläre Funktionsstörungen der schwersten Art. So erklären sich auch die gerade beim Coma hepaticum und anderen komatösen Zuständen nicht selten beobachteten schweren Störungen des Elektrolythaushaltes, beispielsweise in Form der Hypokaliämie mit Hegglin-Syndrom oder auch umgekehrt in Form einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie.

Die Verkleinerung des Blutvolumens führt nur dann zu empfindlichen Störungen der Nierenfunktion, wenn sie akut auftritt. Auch bei schwersten Anämien, z. B. bei perniziöser Anämie mit Einschränkung der aktiven Erythrozytenmenge auf ein Drittel der normalen Werte (700 ccm oder weniger *[Wollheim* und *Schneider])* werden keine Nierenfunktionsstörungen beobachtet, wenn diese Anämie sich allmählich entwickelt und das Plasmavolumen gleichzeitig aufgefüllt wird.

Ähnliche tubuläre Funktionsstörungen, wie sie durch die primäre akute Verkleinerung der Blutmenge und die dadurch bedingte ungenügende Nierendurchblutung ausgelöst werden, sind auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit Plusdekompensation und Herzinsuffizienz zu beobachten. Die renale Ischämie entsteht bei diesen Kranken trotz vergrößerter Blutmenge durch das im Verhältnis zum Blutvolumen zu kleine Herzminutenvolumen und den infolgedessen verlangsamten Blutumlauf. In allen Lehrbüchern wird für die Herzinsuffizienz als typisch ein hochkonzentrierter Stauungsharn beschrieben. Tatsächlich aber zeigt etwa die Hälfte dieser Patienten eine tubulär bedingte Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, unter Umständen auch Erhöhung des Rest-N durch tubuläre Funktionsschädigung. Auf diese besonderen Verhältnisse der sog. Stauungsnieren wird an anderer Stelle ausführlicher eingegangen werden.

Im Zusammenhang mit der tubulären Funktionsstörung, die mit zu kleinem oder zu großem Blutvolumen einhergeht, wird neuerdings auch besondere Aufmerksamkeit dem Aldosteron gewidmet. Dieses für die tubulären Funktionen wesentliche Hormon kann bei einer Reihe dieser Störungen vermehrt

ausgeschieden werden. Es muß aber noch offenbleiben, ob der auf Grund dieser Befunde insbesondere von *Wolff, Buchborn* und *Koczorek* postulierte Hyperaldosteronismus Folge oder Ursache der zu beobachtenden Funktionsstörungen ist.

Die Zusammenfassung pathogenetisch so heterogener Krankheitsbilder unter dem Gesichtspunkt einer einheitlichen renalen Funktionsstörung, wie sie durch die Aufstellung des Begriffes der tubulären Insuffizienz erfolgte, zeigt, daß eine große Anzahl bisher zuwenig beachteter anhypertoner Nierenerkrankungen unser Interesse beansprucht. Dabei umfaßt der Schweregrad die ganze Skala von leichtester, kurzdauernder reversibler Funktionsanomalie bis zum schweren Bild der Anurie und Urämie. Gemeinsames Merkmal aller tubulären Funktionsstörungen ist der hohe Grad der Regenerationsfähigkeit der tubulären Zellen. Auch bei schwersten Urämien kann es zu einer vollkommenen Heilung kommen, wenn auch nicht immer *(Oliver* und Mitarb.) So konnte *Moeller* zeigen, daß mehr als die Hälfte der an unserer Klinik beobachteten tubulär bedingten Urämien zu einer vollständigen Restitutio ad integrum zu bringen sind.

Der Begriff der tubulären Insuffizienz in der hier skizzierten Form konnte in zwei Symposien 1954 (in Göttingen und Freiburg/Br.) ausführlich diskutiert werden. Er entspricht einem offenbar auch anderwärts empfundenen klinischen Bedürfnis. Die Einteilung der tubulären Insuffizienzen, wie sie hier dargestellt wurde, findet sich in zahlreichen Veröffentlichungen von *Sarre, Linneweh, Bansi* und *Mitarb., Henkel, Losse u. a.* wieder. Allerdings akzeptieren nicht alle diese Autoren die Bezeichnung „tubuläre Insuffizienz". *Sarre* wollte zunächst am Ausdruck „toxische oder akute Nephrose" festhalten. Er bevorzugt jetzt die Bezeichnung „akutes Nierenversagen". Fragen der **Nomenklatur** sind nur dann bedeutungsvoll, wenn sie geeignet sind, Begriffsverwirrungen zu verhindern. Begriffsverwirrend wäre es aber, wenn die leichte, oft ohne Erhöhung des Rest-N reversibel ablaufende Störung etwa bei einem Infekt, oder auch ein etwas schwerer Grad tubulärer Insuffizienz mit einem vorübergehenden Anstieg des Rest-N für einige Tage, beispielsweise bei einem Herzinfarkt, als „akutes Nierenversagen" angesprochen wird. Uns erscheint es adäquat, alle primär tubulären Funktionsstörungen, gleich welchen Grades oder welcher Ätiologie, als tubuläre Insuffizienzen zu bezeichnen. Die schwersten mit Anurie einhergehenden Krankheitsbilder sind tubulär bedingte Urämien.

Die weitere Anwendung des Ausdrucks „Nephrose" im Zusammenhang mit den hier geschilderten Funktionsstörungen erscheint uns unberechtigt. Einmal muß darauf hingewiesen werden, daß der Begriff „Nephrose" in der ursprünglichen Fassung von *Friedrich von Müller* im Gegensatz zum entzündlich-allergischen Charakter der Nephritis nur degenerative Prozesse bezeichnen sollte. Zum andern hat sich als Nephrose bzw. nephrotisches Syndrom ein eindeutiges klinisches Bild mit hochgradiger Proteinurie und Ödemen herauskristallisiert, das mit *Randerath* an die Glomerulusmembranen zu lokalisieren ist. Es handelt sich also hier um eine Untergruppe primär glomerulärer Funktionsstörungen.

Daß selbstverständlich jede langdauernde tubuläre Insuffizienz sich auch auf die zum Nephron gehörenden Glomeruli auswirken muß, ist ebenso selbstverständlich wie umgekehrt der tubuläre Funktionsausfall bei definitiver Verödung der Glomeruli. Diese Endzustände können aber nicht hindern, funktionell bei allen akuten und subakuten Erkrankungen den primären Ort der Schädigung in die Glomeruli oder in die Tubuli zu verlegen. Die von *Sarre* jüngst gemachte Bemerkung, daß mit dieser von uns vorgeschlagenen Einteilung der Nierenerkrankungen das bisherige pathogenetische Einteilungsprinzip verlassen würde, ist kein Einwand, sondern eine zutreffende Feststellung. Die alleinige Einteilung der Krankheitsbilder nach pathogenetischen Gesichtspunkten mußte schon längst auf vielen Gebieten der inneren Medizin verlassen werden. Es sei beispielsweise an die Herzerkrankungen erinnert, wo uns die funktionelle Diagnose, ob eine kardiovaskuläre Dekompensation vorliegt oder nicht, ob wir es mit einer Herz- oder einer Gefäßinsuffizienz zu tun haben, therapeutisch wichtiger sein kann als die Frage nach der Grunderkrankung, Vitium cordis der oder jener Art, Cor hypertonicum oder Cor pulmonale. Selbstverständlich kann die funktionelle Diagnose niemals die Frage nach der Ätiologie der Störung ersetzen, aber sie ist vor allem aus therapeutischen Gründen ihre wichtige Ergänzung. Das bisherige von *Volhard* stammende und von seinen Schülern beibehaltene oder nur unwesentlich modifizierte pathogenetische Einteilungsprinzip deckt sich unseres Erachtens nicht mehr mit der klinischen Realität der Krankheitsbilder.

Daß für die von uns versuchte funktionelle Einteilung letztlich therapeutische Gesichtspunkte maßgeblich sind, wird in einer anderen Arbeit ausführlich dargestellt werden. Hier mag ein Beispiel genügen. Die von *Volhard* empfohlene Hunger- und Durstbehandlung ist bei der akuten glomerulären Nephritis, also einer primär glomerulären Funktionsstörung, noch heute diskutabel, wenn wir auch hier eine reine Kohlehydratdiät mit beschränkter Flüssigkeitszufuhr, beispielsweise Obst-Reis-Tage, bevorzugen. Die gleiche Therapie kann bei einer primär tubulären Erkrankung zu einer lebensbedrohlichen Verschlechterung mit Übergang in eine Urämie führen. Selbstverständlich ist aber auch bei primär tubulären Erkrankungen neben der der Wiederherstellung der tubulären Funktion dienenden Ernährung mit genügenden Mengen von Kohlehydraten und Fett, genügender Zufuhr von Vitaminen und Flüssigkeit, unter Umständen in Form von Infusionen, die ätiologische Therapie insofern bedeutungsvoll, als etwa zugrundeliegende Infekte antibiotisch zu bekämpfen sind, ebenso wie evtl. vorliegende zirkulatorische Störungen, Gefäßinsuffizienzen, die ihnen adäquate Therapie verlangen.

Das Verständnis für die Entstehung und Behandlung der häufigsten Gruppe der anhypertonen Nierenerkrankungen scheint uns unter dem Begriff der „tubulären Insuffizienz" mehr gefördert zu werden als bei Anwendung der inadäquaten und unscharfen Bezeichnungen einer „toxischen Nephrose" oder eines „akuten Nierenversagens".

Schrifttum: Bansi, H. W., Schwarting, Abas u. Fretwurst: Medizinische (1957), S. 20. — Berning, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 1517. — Berning, H. u. Prévôt, R.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F., 3, (1952), S. 319. — Bedö, A.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1952), S. 297. — Berliner, Kennedy u. Orloff: Amer. J. Med. 11 (1951), S. 274. — Bingold: Z. klin. Med., 126 (1934), S. 233. — Brugger, E.: Zur Klinik und Häufigkeit der tubulären Insuffizienzen. Diss., Würzburg (1954). — Buchborn, E., Koczorek, Kh. R. u. Wolff, H. P.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 452. — Bywaters, E. G. L.: Brit. Med. J., 2 (1942), S. 643; J. Amer. med. Ass., 124 (1944), S. 103. — Bywaters u. Beall: Brit. Med. J., 1 (1941), S. 427. — Bywaters u. Dible: J. Path. u. Bact., 54 (1942), S. 111. — Heidenhain, R.: Pflügers Arch., 9 (1874), S. 1. — Heintz, R.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1958), S. 421. — Heuchel, G.: Wiss. Z. Friedrich-Schiller-Univ., Mathem.-Naturwiss. Reihe, Jena, 4 (1954/55), S. 123. — Kempner, W.: Klin. Wschr. (1938), S. 971. — Kramer, K.: Klin. Wschr. (1959), S. 109. — Linneweh: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 369, 438, 499, 765. — Linneweh, F. u. Stave, K.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 1024. — Losse, H. u. Mohr, H. J.: Medizinische (1958), S. 2081. — Lucké, B.: Mil. Surgeon., 99 (1946), S. 371. — Ludwig, C.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig u. Heidelberg (1856). — Marshall, E. K.: Amer. J. Physiol., 99 (1931), S. 77. — Moeller, J.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1952), S. 216; Ärztl. Wschr. (1953), S. 1041. — Moeller, J. u. Bedö, A.: Ärztl. Wschr. (1952), S. 1125. — Moeller, J. u. Heidland: im Druck. — Moeller, J. u. Marquart, M.: Arch. exper. Path. Pharmak., 222 (1954), S. 302. — Moeller, J. u. Rex, W.: Z. klin. Med., 150 (1952), S. 103. — Moon, V. H.: Schock, Henry Kimpton. London 1942 (Kap. 15). Ann. Int. Med., 39 (1953), S. 51. — v. Müller, Friedr.: Verh. dtsch. path. Ges., 9 (1906), S. 64. — Oliver, J., MacDowell, M. u. Tracy, A.: J. Clin. Invest., 30 (1951), S. 1305. — Oliver, J. u. MacDowell, M.: J. Clin. Invest., 36 (1957), S. 99. — Randerath, E.: Erg. Path., 32 (1937), S. 91; Klin. Wschr. (1941), S. 281 u. 305. — Rowntree u. Geraghty: Arch. Int. Med., 9 (1912), S. 284. — Sarre, H.: in Patholog. Physiologie u. Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion, Springer (1955), S. 174; Medizinische (1957), S. 945; Nierenkrankheiten, Thieme-Verl. (1958). — Schneider, K. W.: Z. klin. Med., 154 (1957), S. 525; Z. klin. Med., 154 (1957), S. 554. — van Slyke, D. D.: Ann. Int. Med., 28 (1948), S. 701; Ann. Int. Med., 41 (1954), S. 709. — Smith, Homer: The Kidney Structure and Function in Health and Disease. New York (1951). — Spühler, O.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 145; Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 895. — Spühler, O. u. Zollinger, H. U.: Z. klin. Med., 151 (1953), S. 1. — Ullrich, K. J. u. Mitarb.: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 267 (1958), S. 207, 218, 264. — Volhard, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In Handb. d. inn. Med., 2. Aufl. VI, Teil 1 u. 2, Springer, Berlin (1931); Nierenerkrankungen und Hochdruck. Joh. Ambros. Barth, Leipzig (1942). — Wirz, H.: In: Patholog. Physiologie und Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion, Springer (1955), S. 1; Helv. Physiol. pharmacol. Acta, 14 (1956), S. 353. — Wolff, H. P., Koczorek, Kh. R., Jesch, W. u. Buchborn, E.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 366. — Wollheim, E.: Helv. med. Acta, 18 (1951), S. 340; Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden (1952), S. 211; In: Patholog. Physiologie und Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion, Springer (1955), S. 82 u. 213; Klin. Wschr., 33 (1955), S. 1065. — Wollheim, E. u. Schneider, K. W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., München (1954), S. 333. — Medizinische, 26 (1955), S. 958; Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2080; Arch. Kreislaufforsch., 28 (1958), S. 171. — Zollinger, H. U.: Die interstitielle Nephritis. Karger, Basel (1945); Anurie bei Chromoproteinurie. Thieme, Stuttgart (1952); In: Patholog. Physiologie u. Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion, Springer (1955), S. 43.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Wollheim, Medizinische Univ.-Klinik, Würzburg.

DK 616.61 - 008.64

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Bauer*)

Über die Strahlenbelastung der Menschen und ihre Gefahren

von R. BAUER

Zusammenfassung: Die Belastung der Menschen durch ionisierende Strahlungen erfolgt aus unabänderlichen und aus vermeidbaren Quellen. Zu der ersteren Gruppe gehören die kosmische und die terrestrische Strahlung sowie die aus dem Körperinnern, in Sonderheit von K^{40} und C^{14}. Aus der zweiten Strahlungsgruppe werden Testexplosionen und die damit zusammenhängenden Probleme des "fall-out", die Belastung durch medizinische Anwendung ionisierender Strahlen und andere zivilistische Einflüsse besprochen. Die Gefahren der Strahlenbelastung, genetische und somatische Schäden (von letzteren Leukämien und Knochentumoren) werden aufgezeigt und ihre möglichen Ausmaße an Tabellen des UNO-Berichtes 1958 dargestellt.

Summary: The stress of ionizing rays on humans originates from immutable and from avoidable sources. The first group comprises the cosmic and terrestric radiation as well as that from the interior of the body, especially K^{40} and C^{14}. The second group consists of test-explosions. Connected problems of "fall out" and the stress by medical application of ionizing rays and other influences of civilization are discussed. The dangers of radiation stress, genetic and somatic damages, (leucaemias and osseous tumours due to the latter) are outlined and the potential extents are demonstrated on the basis of tables of the UNO report of 1958.

Résumé: Les radiations ionisantes, qui menacent l'organisme humain, émanent de différentes sources, les unes évitables, les autres inévitables. Les rayons cosmiques et terrestres, ainsi que ceux émanant de l'intérieur du corps, en particulier de K^{40} et de C^{14}, appartiennent au premier groupe. En ce qui concerne le deuxième groupe de radiations nous traiterons dans cette étude les essais d'explosions nucléaires et les problèmes du « fall-out » qui s'y rattachent, les dangers résultant de l'utilisation en médecine de radiations ionisantes et d'autres influences civiles. Nous montrerons les dangers des radiations, les lésion génétiques et somatiques (parmi ces dernières, les leucémies et les tumeurs des os) et exposerons leur étendue possible à l'aide des tableaux du rapport de l'O.N.U. pour l'année 1958.

Der Aufforderung der Schriftleitung, zu dem obengenannten Thema einen Beitrag in diesem Heft zu liefern, bin ich nicht ohne gewisse Bedenken nachgekommen. Einmal ist darüber schon eine solche Fülle Sachliches und Unsachliches geschrieben worden, daß man sich scheut, ebenfalls dazu Stellung zu nehmen. Zum anderen sind die damit verbundenen Fragenkomplexe zum Teil so kompliziert und vielschichtig, daß es schwierig erscheint, sie einigermaßen befriedigend in einem kurzen Aufsatz abzuhandeln. Trotz einer Fülle von vorliegendem Material — ich erwähne nur den vor kurzem erschienenen umfangreichen Bericht des wissenschaftlichen Ausschusses der Vereinten Nationen über die Wirkung atomarer Strahlung — ist unser Wissen in vieler Hinsicht mehr als unvollständig, so daß unsere Aussagen zu vielen wichtigen Fragen nur grobe Schätzungen sein können bzw. unterbleiben müssen. Dessen sollte sich jedermann bewußt sein. Jedermann sollte sich aber auch demzufolge davor hüten, die vorliegenden Ergebnisse nach der einen oder anderen Richtung, aus der Gesamtschau herausgerissen, nun so zu deuten, wie sie ihm gerade zur Erzielung dieses oder jenes Zweckes wünschenswert erscheinen, auch wenn dies aus bestgemeinten und lauteren Beweggründen geschieht.

Wenn wir heute von Strahlen sprechen, die die Bevölkerung belasten, sind ausschließlich ionisierende Strahlen gemeint. Das Wesen und die biologische Wirkung dieser Strahlen zu besprechen, würde zu weit führen, ich setze sie, oft schon dargestellt, als bekannt voraus.

Versuchen wir eine Einteilung zu treffen, so sind zwei große Gruppen zu unterscheiden: Strahlenquellen, deren Belastung für die Menschen unabänderlich ist, und solche, deren Änderung oder Ausschaltung in unserer Hand liegt. Die **kosmische Strahlung** aus dem interstellaren Raum ist primär eine Korpuskularstrahlung, die aus Protonen, Mesonen, Neutronen und Elektronen besteht. Beim Zusammenstoß dieser Korpuskeln mit den Atomen der atmosphärischen Erdhülle kommt es auch zur Bildung von γ-Quanten, so daß schließlich ein hochenergiereiches und durchdringungsfähiges Strahlengemisch die Erde und ihre Bewohner erreicht. Die Dosis, die den ganzen menschlichen Körper und auch die Gonaden trifft, hat man im Durchschnitt mit 0,028 r/a (pro anno)*) oder ca. 30 mr/a bestimmt. Nun ergeben aber die Höhenlage des Bestimmungsortes, der geographische Breitengrad, auch der Barometerstand, nicht unerhebliche Abweichungen. In welchen Größenordnungen diese liegen, mag die folgende kleine Tabelle zeigen:

Tab. 1:

41 mrad/a Meereshöhe, 66 mrad/a 1500 m ü. d. Meer, 500 mrad/a, 6100 m ü. d. Meer 50. Breitengrad

35 mrad/a Meereshöhe, 44 mrad/a 1500 m ü. d. Meer, 340 mrad/a, 6100 m ü. d. Meer Äquator

Als weitere unabänderliche äußere Strahlungsquelle ist die **terrestrische Strahlung** zu nennen. Sie kommt aus den die Erdkruste bildenden Gesteinsschichten und besteht vorwiegend aus γ-Strahlen der in diesen lagernden radioaktiven Elemente und ihren Zerfallsprodukten. Man nimmt die daraus gelieferte mittlere Gonadendosis, gemessen im Freien, mit 0,043 r/a bzw. 60—80 mr/a an. Auch sind erhebliche Schwankungen zu verzeichnen.

Die nächste Tabelle zeigt, wie sehr die Werte differieren können. Man mag dabei aber auch bedenken, welche Bevölkerungszahl von der jeweiligen Strahlung getroffen wird:

*) r = Dosiseinheit für Röntgen- und Gammastrahlen. Die Dosis von 1 r bewirkt eine solche Korpuskularemission pro 0,001 293 g Luft, daß die dadurch in Luft erzeugten Ionen beiderlei Vorzeichens eine Elektrizitätsmenge von 1 elektrostatischen Einheit tragen.

rad = Einheit der absorbierten Dosis irgendeiner ionisierenden Strahlung. Es ist 1 rad gleich 100 erg pro 1 g. 1 rad entspricht einer Dosis von etwa 1 07 r im Gewebe.

RBW = Relative biologische Wirksamkeit. Die RBW gibt an, wieviel mal so groß die biologische Wirksamkeit einer fraglichen Strahlenart gegenüber einer normal harten Röntgenstrahlung ist.

rem = Einheit der biologisch zur Wirkung kommenden Dosis. Die Dosis in rem ist gleich der absorbierten Dosis in rad, multipliziert mit dem entsprechenden RBW-Wert.

m(milli)r = $^{1}/_{1000}$ r bzw. rem oder rad.

μ(mikro)r = $^{1}/_{1000000}$ r bzw. rem oder rad.

Tab. 2:

1.	Normale Region	2500 Millionen	75 mrem/a
2.	Granitregion (Frankreich)	7 Millionen	190 mrem/a
3.	Monacitregion*) (Kerala, Indien)	0,1 Millionen	830 mrem/a
4.	Monacitregion (Brasilien)	0,005 Millionen	315 mrem/a

*) Beim Monacit handelt es sich um ein thoriumhaltiges Gestein.

Es liegen also angesichts der unter 3 genannten Werte aus dem UNO-Bericht für eine Bevölkerung von ca. 100 000 Menschen Bedingungen einer Dauerbestrahlung mit kleinsten Dosen vor. Über die biologischen Wirkungen solcher Dosen sind wir aber noch so gut wie gar nicht unterrichtet. Da die Strahlung sowohl als Gonaden- wie auch Knochendosis Gültigkeit hat, werden Fragen nach mutativen Veränderungen, wie auch z. B. der Leukämiegenese, gerade in solchen Gebieten weitere Untersuchungen erfordern.

Im übrigen haben auch unsere Häuser, in denen wir wohnen, einen Einfluß auf die Strahlenbelastung. Messungen von *Hultquist* und *Sievert* in Schweden haben ergeben, daß nach Abzug der kosmischen Strahlung die terrestrische Strahlung eine mittlere Gonadendosis in Holzhäusern von 33 mr/a, in Ziegelhäusern von 66 mr/a und in leichten Betonbauten von 107 mr/a beträgt. Die Höhe der letztgenannten Dosis ist durch das beim Bau verwandte Gestein bedingt.

Radon (= Radium-Emanation) ist ein gasförmiges Zerfallsprodukt des Urans und stellt, aus Mineralien, Kohle, Gebäuden und Erde kommend, eine zusätzliche äußere Strahlenquelle dar. Die Konzentration in der Luft ist äußerst gering, sie kann aber nach dem englischen Bericht in großen Städten wie London fast den Wert der kosmischen Strahlenbelastung erreichen. Im Durchschnitt werden Werte von 0,001 r/a angenommen.

Von Strahlenquellen, die durch Inkorporation radioaktiver Substanzen im Innern eines Körpers vorhanden sind, ist ebenfalls eine Gruppe natürlicher, unveränderlicher Art. Sie stammen aus den radioaktiven Mineralien der Erdkruste und werden durch Quellwässer, Nahrungsmittel, aber auch durch die Einatmung radonhaltiger Luft dem Körper einverleibt. Die Radioisotope K^{40} (Kalium) und C^{14} (Kohlenstoff) sind damit ein fester Bestandteil des menschlichen Körpers. Berechnungen der aus ihren Strahlungen resultierenden Gonadenbelastung führen für K^{40} zu 0,02 r/a, für C^{14} zu 0,001 r/a. Dieses Zahlenverhältnis mag zunächst erstaunlich erscheinen, wenn man bedenkt, daß das Körpergewebe zu 18% aus Kohlenstoff besteht, während doch das Kalium nur 0,21 Gewichtsprozent ausmacht. Das Radioisotop K^{40} bildet aber $^1/_{8000}$ des natürlichen Kaliums, während C^{14} nur 1 Billionstel Anteil des natürlichen Kohlenstoffs ausmacht.

Während nun der Bestand des Körpers an radioaktivem Kalium und Kohlenstoff überall ziemlich gleich ist, kann er an Radium, Thorium und ihren Zerfallsprodukten erheblich variieren. Da das Radium im Gegensatz zu dem gleichmäßigen Verteilungsschema des Kaliums und Kohlenstoffs bevorzugt im Skelett abgelagert wird, kann der Gehalt dieses Organsystems in Gegenden mit hoher natürlicher Aktivität immerhin um das Zehnfache höher liegen als in solchen mit Durchschnittsaktivität. In diesem Zusammenhang sei auch der bekannte „Schneeberger Lungenkrebs" erwähnt, der bei Arbeitern im Uranbergbau durch Einatmen radonhaltiger Luft entsteht und eine erhebliche Anreicherung des Lungengewebes mit Radiumzerfallsprodukten zur Voraussetzung hat. Durch *Rajewsky u. Mitarb.* wurde 1943 auch der tierexperimentelle Nachweis erbracht, daß Konzentrationen von 10^{-8}/cm³ in der Lunge zu Krebserkrankungen führen. Es handelt sich dabei um einen in die Gruppe der Berufserkrankungen gehörenden Strahlenschaden, der nur eine kleine Bevölkerungsgruppe trifft und letztlich auch nicht zu den unabdingbaren Strahlenbelastungen gehört, soweit wenigstens das Einzelindividuum in der Lage ist, durch freie Willensentscheidung sich dieser beruflichen Belastungen auszusetzen oder zu entziehen.

Im zweiten Teil dieser Abhandlung soll nun von vermeidbaren die Bevölkerung treffenden, aus zivilisatorischen Ursachen stammenden Strahlenbelastungen die Rede sein. An erster Stelle sei hier die aus **Testexplosionen** von Atom- und Wasserstoffbomben herrührende Strahlung genannt.

Die Ablagerung von radioaktiven Resten in die Biosphäre geht in drei Phasen vor sich. Der Früh- oder Nah-„fall-out" erfolgt bereits nach ca. 10—20 Stunden. Er hat aber keine weltweiten Strahlenbelastungen zur Folge. Die Erkrankungen der Bewohner der Marshall-Inseln und der Besatzung des japanischen Fischdampfers wurden durch diesen Ausfall verursacht. Die Betroffenen können dabei erhebliche Strahlendosen empfangen. Es fehlt aber an Unterlagen zur Beurteilung der Umstände, unter denen ein solch örtlicher baldiger „fall-out" zustande kommt.

Die zweite Phase des radioaktiven Niederschlages erfolgt in den nächsten Monaten in verschiedenen Intervallen. Bei einer gewöhnlichen Atombombe wird die radioaktive Staubwolke in eine ungefähre Höhe von 12 000 m, d. h. in die sog. Troposphäre, geschleudert. Je nach Witterungs-, vor allem Windverhältnissen umkreist eine solche Wolke unter Umständen mehrmals die Erde, wobei sie sich in vertikaler und seitlicher Richtung ausbreiten kann. Dabei wird etwa die Hälfte des jeweiligen radioaktiven Materials in 22 Tagen abgesetzt. Berechnungen haben ergeben, daß bei dem radioaktiven Ausfall aus der Troposphäre, der aus einer Mischung meist kurzlebiger Isotopen besteht, unter Berücksichtigung von Abschirmungs- und Witterungsfaktoren die Gonaden wie auch das Knochenmark aus äußeren Bestrahlungsquellen von 0,5 m-rem/a getroffen werden. Durch Inkorporation (Nahrung, Einatmung) kommen weitere 0,2 m-rem/a hinzu. Die Variabilität der Strahlendosis kann innerhalb kleiner Gebiete, aber je nach meteorologischen Verhältnissen nicht unerheblich sein.

Die dritte über viele Jahre sich erstreckende Ausfallsphase stammt aus dem „Reservoir" des „fall-out", der Stratosphäre. Hier sammeln sich die meist bei Detonationen von H-Bomben in Höhen von ca. 30 000 m geschleuderten radioaktiv geladenen Partikel an und sinken nur sehr langsam zur Erdoberfläche. Infolge des langsamen Ausfalles sind es vor allem zwei Radioisotope, die besondere Beachtung erfordern, das Caesium 137 und das Strontium 90. Das erstere ist ein γ-Strahler mit einer HWZ von 30 Jahren. Es wird ziemlich gleichmäßig im Körper verteilt und trägt auch durch Bestrahlung von außen das wesentlichste zur Gonadenbelastung bei. Das Strontium 90 ist ein β-Strahler mit einer HWZ von 28 Jahren. Es liefert, da es wegen seiner chemischen Ähnlichkeit zum Kalzium vorwiegend in den Knochenzellen eingelagert wird, keinen Beitrag zur äußeren und Gonadenbestrahlung und ist für somatische Schäden am Skelett oder Knochenmark verantwortlich. Anderen Isotopen, wie Barium 140 oder Jod 131, kommt eine geringere Bedeutung zu, wenngleich bei letzterem in Schilddrüsen der USA-Bevölkerung Dosen von 5 m-rem/a gefunden wurden. Eine nachweisbare morphologische oder funktionelle Schädigung der Drüse ist nach heutigen Erfahrungen mit solchen Dosen nicht zu erwarten. Die Rate des stratosphärischen Ausfalls variiert mit der geographischen Breite. Es ist bekannt, daß er auf der nördlichen Erdhälfte, auf der die meisten Testversuche bisher stattgefunden haben, größer ist.

Die Dosen, die aus dem stratosphärischen Ausfall der bisher erzeugten Testexplosionen die Gonaden in 30 Jahren treffen, betragen 10 m-rem, die Knochenmarkdosis für 70 Jahre beträgt bei einer Bevölkerung, deren Nahrung vorwiegend aus Milch bezogen wird, 160 m-rem, besteht die Nahrung aus Reis, beträgt sie 960 m-rem für die gleiche Zeit. Diese unterschiedliche Strahlenbelastung des Knochenmarks beruht auf Beobachtungen einmal aus den angelsächsischen Ländern, in denen der durchschnittliche Kalziumgehalt des Bodens hoch ist und Milch die Hauptquelle für Kalzium und Strontium in der Nahrung darstellt, zum anderen auf Angaben aus Japan, wo die Böden einen niedrigen Kalziumgehalt aufweisen und Reis sowie andere pflanzliche Produkte Hauptnahrungsmittel sind. Da Kalzium im Biozyklus zu einem gewissen Anteil durch das den Boden kontaminierte Strontium 90 ausgetauscht

werden kann, wird dies bei kalkarmen Böden in höherem Ausmaß der Fall sein als bei kalkreichen. Hinzu kommt die direkte Aufnahme von Strontium durch Pflanzen aus der Luft oder dem Wasser. Daß darüber hinaus unter bestimmten Voraussetzungen erhebliche örtliche Konzentrationen von radioaktiven Isotopen in Tieren und Pflanzen entstehen und dadurch den Menschen gefährlich werden können. ist bekannt und mit verschiedenen Angaben belegt. Indessen bedarf es noch ausgedehnter Untersuchungen, um auf diesem Gebiet weitere Klarheit zu schaffen.

Nachdem man im Zusammenhang mit der Sorge um die Wirkung atomarer Strahlungen der Belastung großer Bevölkerungsgruppen, ja der ganzen Menschheit in den letzten Jahren zunehmende Beachtung geschenkt hat, tauchte auch die Frage nach der **Belastung durch die medizinische Anwendung ionisierender Strahlen** auf. Für die berufliche Strahlenbelastung kleiner Anteile einer Bevölkerung standen schon lange sog. höchstzulässige Dosiswerte zur Verfügung, die übrigens im Laufe der letzten 30 Jahre mehrmals herabgesetzt worden sind.

Tab. 3:

Zeitraum	Höchstzulässige jährliche Dosis in rem
Vor 1934	100
Von 1934 bis 1950	60
Von 1950 bis 1956	15
April 1956	5

Von dieser beruflichen Strahlenbelastung soll hier nicht gesprochen werden, gleich ob sie den Arzt, den Techniker, den Arbeiter in einem Reaktorbetrieb und andere mehr betrifft. Diese beträgt in den entsprechend entwickelten Ländern, von denen Angaben vorliegen, ca. 2% der Belastung aus natürlichen Strahlenquellen, bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Anders sieht es aber mit dem Anteil der medizinischen Strahlenbelastung für die Gesamtbevölkerung der Länder aus, die über entsprechende Einrichtungen verfügen. In England werden mindestens 22% der natürlichen Strahlenbelastung, in Dänemark 28%, in Schweden im Mittel 90%, mit Schwankungsbreiten von 44—220%, in Amerika 50—150% angegeben. Übereinstimmend wird die Zunahme der **röntgendiagnostischen Untersuchungen** dafür verantwortlich gemacht. So stieg die Zahl der Röntgenuntersuchungen z. B. in Großbritannien von 7 738 389 im Jahre 1951 auf rund 18 000 000 im Jahre 1955. Es erscheint außerordentlich schwierig, aus allen angegebenen Zahlen eine zutreffende Gonadenbelastungsdosis pro Jahr oder für 30 Jahre Zeugungszeit für die Bevölkerung eines Landes, und ausgeschlossen dieselbe für die ganze Menschheit, anzugeben. In den USA hat man diese Zahl mit 1,5 bis 4 rad/30a ermittelt. Das sind aber immerhin Dosen, die uns mindestens so bedenklich machen müssen wie die aus dem „fall-out", wenn sie auch nicht die weltweite Bedeutung haben wie die letzteren. Studiert man aber nun weiterhin die Angaben und Tabellen über röntgendiagnostisch bedingte Gonadendosen aus einzelnen Veröffentlichungen und Sammelberichten, so erkennt man, wie dies auch der UNO-Bericht zum Ausdruck bringt, daß 80—90% der gesamten diesbezüglichen Gonadendosis durch einige wenige Röntgenuntersuchungen besonders im Bereich der Abdominalorgane, des Beckens und der LWS bedingt ist. Es dürfte nicht schwer sein, und technische Vorschläge zu diesem Zweck sind schon verschiedentlich gemacht worden, diese besonders hohen Gonadenbelastungen auszuschalten bzw. nur bei entsprechend strenger Indikation zu verantworten. Um aber einen repräsentativen Querschnitt zur Beantwortung der Fragen nach der medizinischen Strahlenbelastung der Bevölkerung zu erhalten, genügt es nicht, an einigen Krankenhäusern und Universitätskliniken Messungen vorzunehmen, vielmehr müssen alle röntgenologisch tätigen Ärzte in diese Untersuchungen in geeigneter Weise einbezogen werden und ausgedehnte statistische Erhebungen über die Häufigkeit röntgendiagnostischer Maßnahmen sind notwendig. Es würde zu weit führen, im Rahmen dieser Darstellungen auf Einzelheiten einzugehen, die zu einer Verminderung der röntgendiagnostischen Strahlenbelastung der Bevölkerung führen. Wir sind mit dem Bericht des medizinischen Forschungsrates in Großbritannien der Meinung, „daß die Zeit für eine Revision der gegenwärtigen röntgendiagnostischen Praxis reif ist".

Im Vergleich zur Röntgendiagnostik zeigen die spärlichen Werte, die für die Gonadendosis bei der **Radiotherapie** einschließlich der **Anwendung von Radioisotopen** vorliegen, eine wesentlich geringere Strahlenbelastung. Während für diagnostische Maßnahmen ein Weltdurchschnitt (für Länder mit entsprechenden Einrichtungen und Angaben) von 20 bis 150 m-rem für 30 Jahre angegeben wird, betragen die Zahlen für Therapie 1—30 m-rem/30a und für medizinische Radio-Isotopen-Inkorporation weniger als 1 m-rem/30a. Die Knochenmarksdosis wurde für Diagnostik mit ca. 100 m-rem/30a berechnet. Die Ursachen für diese Unterschiede liegen in erster Linie in einer anderen altersmäßigen Zusammensetzung des Krankengutes. In der Radiotherapie überwiegen bei weitem Personen, die wegen bösartiger Erkrankung in vorgeschrittenem Lebensalter behandelt werden und vom genetischen Standpunkt aus nicht mehr in den Bereich der Erwägungen einbezogen zu werden brauchen. Um so mehr sollten wir uns aber bei der Strahlenbehandlung von Kindern und jüngeren Erwachsenen mit gutartigen Leiden Gedanken über die Notwendigkeit und technische Ausführung der Bestrahlungen machen, um auch hier die Gonadendosis so klein wie möglich zu halten.

Schließlich seien der Vollständigkeit halber Strahlenbelastungen der Gonaden **aus anderen zivilisatorischen Einflüssen** erwähnt, so z. B. durch Röntgenapparate in Schuhgeschäften, Leuchtzifferblätter, Fernsehempfänger, Strahlenbelastungen von kleineren Gruppen durch Höhenflüge, insbesondere aber durch berufliche Exposition. Sie werden nach dem englischen Bericht mit insgesamt ca. 3,8% der Belastung durch die natür-

Tab. 4: Geschätzte Dosis aus verschiedenen radioaktiven Quellen (Berechnet auf Grund von Weltdurchschnittswerten)

Quellen	Genetisch wirksame Dosis Höchstwert für eine Periode von 30 Jahren (rem)		Mittlere Mark-Dosis Höchstwert für eine Periode von 70 Jahren (rem)			
Natürliche Quellen	3		7			
Künstliche Quellen (ausgenommen Umwelt-Kontamination und berufliche Exponierung)	0,5—5		über 7			
Berufliche Exponierung	weniger als 0,06		0,1—0,2			
Umwelt-Kontamination			Schätzungen für Länder, wo das meiste Kalzium in der Nahrung aus Milch stammt		Schätzungen für Länder, wo das meiste Kalzium in der Nahrung aus Reis stammt	
Kernwaffenversuche hören Ende 1958 auf	0,010		0,16		0,96	
Kernwaffenversuche werden fortgesetzt bis in etwa 100 Jahren ein Gleichgewicht erreicht ist	a	b	a	b	a	b
	0,060	0,12	1,3	2,8	7,5	17
	Schätzwerte in % der Maximaldosis, die sich bei Fortsetzung der Kernwaffenversuche ergeben würde					
Kernwaffenversuche hören auf 1958	17	9	13		6	
1968	42	33	24		16	
1978	64	56	34		26	
1988	79	67	42		35	
Kernwaffenversuche gehen weiter	100	100	100		100	

a Konstante Ausfallsrate von Sr^{90} und Cs^{137}

b Gleichbleibende Häufigkeit der Kernwaffenversuche mit Anstieg der Ausfallsrate

liche Grundstrahlung geschätzt, liegen also weit unter der Belastung durch medizinische Anwendung ionisierender Strahlung.

Wenn wir uns nun aus der Fülle der vorliegenden Zahlenangaben, die vielfach verschiedene radiologische Maßeinheiten verwenden, die nur angenähert miteinander verglichen werden können, einen **Überblick über die Gesamtstrahlenbelastung** verschaffen wollen, so bedienen wir uns der nachstehenden Tabelle aus dem UNO-Bericht 1958.

Zum Schluß seien nun die **Gefahren** kurz erörtert, die nach unserem heutigen Wissen aus einem weltweiten Anstieg der Strahlenbelastung der Bevölkerung drohen. Zunächst muß eindeutig festgestellt werden, daß wir zwar über somatische Strahlenschäden, die aus größeren Strahlendosen auf das Einzelindividuum oder bestimmte Organe desselben resultieren, etwa bei der Strahlentherapie, bei Reaktorunfällen u. dgl., seit Jahren gut fundierte Kenntnisse besitzen, daß wir aber über die Dauereinwirkung kleiner und kleinster Strahlenmengen auf den Menschen so gut wie nicht orientiert sind. Dies trifft sowohl für die **genetischen** als auch somatischen **Schäden** zu. Ionisierende Strahlen sind bekanntlich in der Lage, Mutationen auszulösen. Für das Keimdrüsengewebe gibt es keine sogenannte Toleranz — oder besser — höchstzulässige Dosis, da sich die kleinste Dosis über noch so lange Zeiträume kumuliert. Man nimmt aber an, daß im Laufe der Menschheitsgeschichte von rund 600 000 Jahren ein Gleichgewichtszustand zwischen genetischem Material und natürlicher Strahlung eingetreten ist und es ist jetzt nur die Frage, durch welche weiteren Strahlenbelastungen dieses Gleichgewicht gestört werden kann. Die Dosis, die die spontane Mutationsrate beim Menschen verdoppelt, wird nach dem Bericht der National Academy of Sciences 1956 mit 30—80 r angenommen. Wenn nun für große Bevölkerungsgruppen als höchstzulässige Gonadendosis 10 r/30a empfohlen wurde, so ist dies ein Drittel der geschätzten Mindestverdopplungsdosis, und es erscheint möglich, daß dadurch eine Vermehrung der Mutationen um 25% erfolgt, die man bereit ist in Kauf zu nehmen, angesichts der vielfachen und überzeugenden Vorteile, die der Menschheit aus der friedlichen Anwendung ionisierender Strahlen erwachsen. Indessen wird diesen Fragen weiterhin unsere ganze Aufmerksamkeit gewidmet werden müssen, um so mehr als bei besonders ungünstigen Konstellationen heute schon für manche Gebiete bzw. Bevölkerungs- oder Berufsgruppen Bedenken bestehen. In diesem Zusammenhang sei der Feststellung gedacht, daß Röntgenologenkinder eine geringe, aber signifikant höhere Mißbildungsrate aufweisen als Kinder anderer Ärzte.

Was die **somatischen Schäden** anlangt, so stehen zwei Krankheitsformen im Mittelpunkt des Interesses: Leukämien und Knochentumoren. Von beiden wissen wir, daß sie durch ionisierende Strahlen induziert werden können. Die Zunahme der Leukämiemortalität ist verschiedentlich festgestellt worden (Tab. 5):

England und Wales	1940	26 Fälle,	1954	49 Fälle
Dänemark	1940	48 Fälle,	1954	71 Fälle
Kanada	1940	30 Fälle,	1954	51 Fälle
USA	1940	39 Fälle,	1953	63 Fälle

je 1 Million Einwohner.

Wenn auch ein Teil dieser Zunahme besseren diagnostischen Erkenntnismöglichkeiten zugeschrieben werden kann, besteht doch bei gewichtigen Autoren die Meinung, daß vielleicht ein Teil der Erkrankungen auf die zunehmende Strahlenanwendung zurückzuführen ist. Dafür spricht z. B. die Mitteilung von *Brown* und *Doll* (1956), daß die Leukämierate bei Kranken, die mit Röntgenstrahlen wegen Spondylosis ankylopoetica behandelt wurden, eindeutig angestiegen ist, im Vergleich zur Leukämierate der übrigen Bevölkerung. Es sei auch an die bekannte der empfangenen Strahlendosis proportionale erhöhte Leukämierate der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki erinnert sowie an die Feststellung der höheren Leukämiesterblichkeit bei amerikanischen Radiologen. Ob bei der Leukämogenese eine Schwellendosis erreicht werden muß oder nicht, muß noch als völlig offen angesehen werden.

Für die Entstehung von bösartigen Knochentumoren haben wir durch die Untersuchungen von *Rajewski und Mitarb.* gewisse Anhaltspunkte, wie groß die Dosis ist, die zur Karzinogenese führen kann. Sie wurde für inkorporiertes Radium in dem Knochen mit 0,1 μC festgestellt. Für Radiostrontium, das sich ebenfalls im Skelettsystem bevorzugt einlagert und das wegen seiner beträchtlichen HWZ über viele Jahre am Orte der Deponierung strahlt, wurde infolge der anderen relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) diese Dosis mit 1 μC pro 70 kg Standardmensch angenommen. Sie stellt also, soweit wir heute sehen, die höchst zulässige Osteozytendosis dar. Es wird nun befürchtet, daß in Gegenden mit höherem Radiostrontiumausfall und erheblicher Inkorporation auf biozyklischem Wege (z. B. kalziumarme Böden) in das Skelettsystem, wenn zudem eine stärkere Strahlenbelastung durch natürliche oder auch zivilisatorische Quellen von außen hinzukommt, eine Gefährdung der Menschen solcher Gebiete im Hinblick auf vermehrte Entstehung von Knochentumoren vorhanden sein kann, zumal auch festgestellt wurde, daß in kindlichen Knochen der Strontiumgehalt um den Faktor 5 höher liegt als beim Durchschnitt der Erwachsenen.

Die eben skizzierten Gefahren werden im UNO-Bericht in Zahlen abgeschätzt und es erscheint mir zum Schluß angezeigt, diese auf weltweiten Feststellungen und Untersuchungen basierenden Zahlen hier mitzuteilen:

Tab. 6: Schätzungen über einige mögliche jährliche Auswirkungen der von der Weltbevölkerung aus bestimmten Quellen empfangenen Strahlung

Auswirkung	Angenommene Weltbevölkerung (in Mill.)	Angenommenes natürliches Vorkommen pro Jahr V	Natürliche Strahlung 10% von V f. Leukämie	Radioaktiver Ausfall von Kernwaffenversuchen	
				Versuche hören 1958 auf	Im Gleichgewicht nach längerer Fortsetzung der Versuche
Leukämie bei einem Schwellenwert von 0 rem	3000	150 000	15 000	400—2000	—
	5000	250 000	25 000	—	5000—60 000
bei einem Schwellenwert von 400 rem	3000	150 000	0	0	—
	5000	250 000	0	—	0
Größere genetische Schädigungen	5000	700 000—3 000 000	25 000 1 000 000	—	500—40 000

Anmerkungen: Die quantitative Berechnung über die Zunahme in der Zahl von Fällen primären Knochentumors, die der Strahlung zugeschrieben werden können, bereitet große Schwierigkeiten. Würde angenommen, daß normalerweise pro Jahr 5—10 Fälle bei 1 Million Personen vorkommen und daß von diesen 10% durch natürliche Strahlung induziert werden, so könnten aus den 70-Jahres-Osteozyten-Dosen, wenn die Hypothese zugrunde gelegt würde, daß ein Schwellenwert nicht vorhanden ist, berechnet werden: Für Tests, die 1958 aufhören, und eine Weltbevölkerung von 3 Milliarden 70 bis 900 pro Jahr (als Höchstrate). Im Gleichgewicht nach längerer Fortsetzung der Tests und bei einer Weltbevölkerung von 5 Milliarden 1000 bis 25 000 pro Jahr (als Dauerrate). Würde eine Schwelle von 400 rem angenommen, so würden die Fälle gleich null sein, wenn nicht die individuellen Osteozyten-Dosen den Mittelwert im Falle eines Test-Stops im Jahre 1958 um einen Faktor von 80 bis 500 und im Gleichgewicht nach längerer Fortsetzung der Tests um einen Faktor von 5 bis 60 überschreiten.

Es ergibt sich also nach dieser Tabelle im Falle der Fortführung von Testexplosionen eine mögliche jährliche Zunahme ungünstigenfalls von 60 000 Leukämiefällen und 25 000 Knochentumoren, sofern kein Schwellenwert für die Entstehung dieser Erkrankungen besteht. Dies erscheint aber zumindest für die Knochentumoren nicht sehr wahrscheinlich. Ins Ge-

wicht fallende jährliche genetische Schäden sind ungünstigenfalls mit 40 000 angenommen. Daß es sich dabei nur um einen ersten Versuch einer Abschätzung dieser Gefahren für die Weltbevölkerung handelt, sei nochmals betont. Es mag nun dem Leser überlassen bleiben, daraus seine eigenen Schlüsse zu ziehen.

Ich schließe diese Darlegungen mit dem Wunsche, daß sie dazu beitragen mögen, die sachliche Diskussion über die darin angeschnittenen Fragen zu fördern.

Schrifttum: Ardran u. Kemp: Reduction of Radiation Doses administered during Chest Radiography Tubercle, Lond. (1957), 38, S. 403. — Beck, Dresel, Melching: Leitfaden des Strahlenschutzes, Stuttgart (1959). — Glauner, Meßmer, Thelen: Gonadendosen bei der Röntgenbestrahlung einiger sog. gutartiger Erkrankungen, Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), H. 4. — Graul: Das spekulative Strontium-90-Problem, Ärztl. Mitt., 43, August (1958), H. 30. — Kemp: (Oxford Hospitals) The Dangers of X-Rays in Diagnostik Radiography, Acta radiol suppl. (1954). — Lorenz: Physikalisch-technische Probleme des Strahlenschutzes in medizinischen Anlagen, Fortschr. Röntgenstr., 88 (1958), H. 3. — Lewis: Leukemia and ionizing Radiation Science, 125 (1957). — Rajewsky: Strahlendosis und Strahlenwirkung, Stuttgart (1956). — Rajewsky, Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes, Karlsruhe (1957). — Schoen, H. u. Schoen, D.: Ionisierende Strahlen, Die Medizin., 27./28. Juli (1957). — Seelentag u. Mitarb.: Zur Frage der genetischen Belastung der Bevölkerung durch die Anwendung ionisierender Strahlen in der Medizin. Strahlentherapie, 104 (1957), 105 (1958); Strahlentherapie, 107 (1958), dort weiteres Schrifttumsverzeichnis sowie JCRP, Phys. in Med. a. Biol., 2 (1957), S. 107. — Seelentag u. Mitarb.: Die Bedeutung des Strahlenschutzes in der Röntgendiagnostik. Röntgen- u. Lab.-Prax., 11 (1958), H. 9. — Zuppinger: Die Gefährdung durch ionisierende Strahlen. Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), Nr. 47. — Bericht d. medizin. Forschungsrates in Großbritannien über die Strahlengefährdung des Menschen. Dtsch. Übersetzung v. Dr. Jeschruck DRK Koblenz. — Erster Bericht des Sonderausschusses Radioaktivität, Stuttgart, Jan. (1958). — Schutz der Arbeitnehmer vor Strahleneinwirkungen. Internat. Arbeitskonferenz, Genf (1958). — Strahlenwirkung auf menschliche Erbanlagen. Kopenhagener Tagung 7.—11. 8. (1956), Bad Godesberg (1957). (Schriftenreihe des Bundesministers f. Atomfragen 2.) — Die biologischen Wirkungen ionisierender Strahlen. National Academy of Sciences, Washington (1956). (Schriftenreihe d. Bundesminister f. Atomfragen 3.) — Symposien über schädliche Wirkungen schwacher Strahlendosen, veranstaltet von der Schweiz. Akad. d. Medizin. Wissenschaften (27.—29. 3. 1958) in Lausanne. Basel/Stuttgart (1958). — 1. und 2. Sonderheft über Atomfragen, Strahlenschäden und Strahlenschutz d. Med. Klin. (1957). — Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New-York (1958).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. R. Bauer, Tübingen, Med. Strahleninstitut der Univ.

DK 616 - 001.26/.29 - 06

Aus der prothetischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. med. dent. *H. van Thiel*) der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. *J. Heiss*)

Prothesenstomatitis — auch ein ärztliches Problem

von WERNER REITHER

Zusammenfassung: Die prothetische Therapie verspricht nur bei gewissen Formen von Prothesenstomatitiden einen sicheren und schnellen Erfolg. Da sie für den Patienten mit höheren Kosten verbunden ist, enttäuscht ein therapeutischer Mißerfolg begreiflicherweise mehr, als es sonst schon der Fall wäre. Dies kann geschehen, wenn es sich bei einer Prothesenstomatitis nicht um eine autonome Erkrankung der Mundschleimhaut, sondern nur um einen symptomatischen Befund im Rahmen einer inneren Krankheit handelt. Vor Irrtümern bewahrt eine gründliche Anamnese. Ergibt sie wichtige Anhaltspunkte und liegen nicht schon entsprechende Befunde vor, so veranlassen wir eine internistische Untersuchung. Oft fanden sich Störungen, z. B. eine Achylia gastrica oder andere Erkrankungen des Intestinaltraktes, von denen der Pat. gar nichts wußte. Andere hatten wohl Verdauungsbeschwerden, maßen diesen aber keinen Wert bei, nur wegen der lästigen Mundsyptome suchten sie ärztlichen bzw. zahnärztlichen Rat.

Ist bei Frauen eine endokrine Störung oder eine hormonale Insuffizienz zu vermuten — die Mehrzahl der Pat. mit Prothesenstomatitiden sind Frauen jenseits des 40. Lebensjahres —, so raten wir auch zu einer gynäkologischen Untersuchung, so daß die hormonale Therapie auf Grund einer zytologischen Untersuchung durchgeführt wird.

Bei Verdacht auf Materialunverträglichkeit testen wir selbst oder bitten Fachkollegen darum. Die Untersuchungen wurden in den Fällen, in denen sie notwendig waren, von den Pat. immer begrüßt.

Erst wenn sich die individuell dispositionellen Faktoren beurteilen lassen, d. h. wenn wir wissen, daß keine behandlungswürdigen Allgemeinstörungen vorliegen, oder unterrichtet sind, welche möglichen tieferen Ursachen gefunden wurden und daß diese behandelt werden, beginnen wir Wiederholungen des angeschuldigten Zahnersatzes. Durch Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen und dem Hausarzt konnte mancher Patient, dessen Behandlung schon eine Reihe von Ärzten und Zahnärzten beschäftigt hatte, doch noch erfolgreich behandelt werden.

Man sollte auch daran denken, daß sich hinter scheinbar sicheren Prothesenstomatitiden Mundschleimhautmykosen oder andere Erkrankungen verbergen können.

Eine Reihe ätiologischer Möglichkeiten wird besprochen und an Hand illustrierter Beispiele erläutert.

Summary: Only certain cases of stomatitis due to prothesis show successful response to prothetic therapy. As it means higher costs for the patient, a poor therapeutic result is disappointing. This can happen if a stomatitis due to prothesis is not an autonomous disease of the mucous membranes of the mouth, but is only a symptomatic finding of an internal disease. A careful anamnesis is a protection against errors. In case of important evidence we advise an examination by a specialist for internal diseases. Various disturbances, such as achylia gastrica, or other diseases of the intestinal tract were found which the patient was not aware of. Other patients suffered from digestive complaints, but took no notice of them. They sought medical or dental advise only because of unpleasant mouth symptoms.

If in women an endocrine disturbance or a hormonal insufficiency is suspected — the majority of patients with stomatitis due to prothesis are women over 40 — we advise a gynaecological examination so that hormonal therapy is instituted on the basis of a cytological examination.

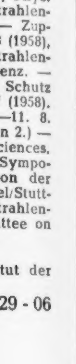
In cases of an intolerance of material we perform the test ourselves or ask specialized colleagues to do it for us. The tests were always welcomed by the patients in cases of necessity.

Only when the individual dispositional factors can be evaluated, i.e. when we know that no general disturbances are present, or when we are informed on possible deeper causes, and when these are treated, do we begin with making new protheses. Many a patient who had been treated by various doctors and dentists could eventually be successfully treated by cooperation with doctors of other branches and with the family doctor.

It should be borne in mind that apparently clear cases of stomatitis due to prothesis were due to mycotic infections of the oral mucosa or to other diseases.

A series of aetiological possibilities is discussed and illustrated on the basis of several examples.

Résumé: La thérapeutique prothétique ne promet un résultat positif, sûr et rapide, que dans certaines formes de stomatitis prothetica. Comme cette thérapeutique est assez onéreuse pour le malade, on comprend qu'un échec décoive beaucoup plus qu'il n'arrive ordinairement en pareil cas. Cette éventualité peut se produire quand, dans le cas d'une stomatitis prothetica, il ne s'agit pas d'une maladie autonome de la muqueuse buccale mais d'un résultat symptômatique dans le cadre d'une maladie interne. Une anamnèse approfondie met en garde contre des erreurs possibles. Si elle fournit des



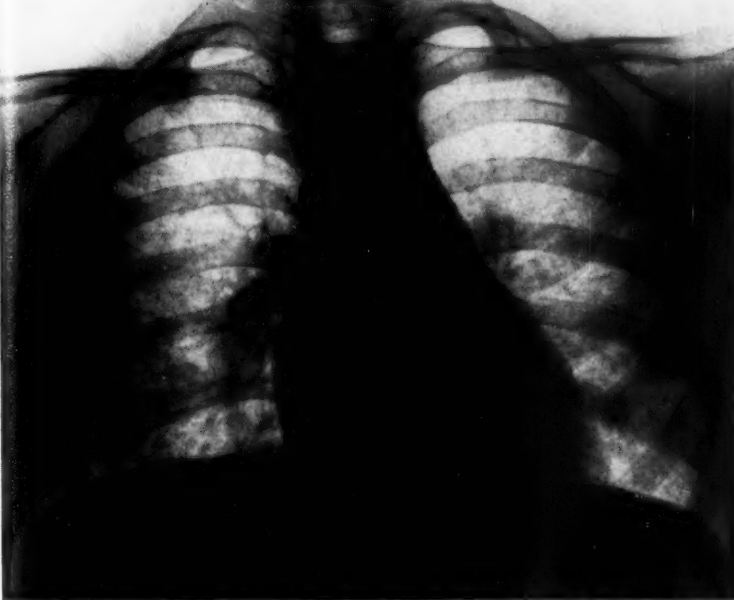
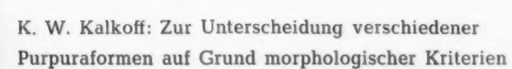


Abb. 3: Langsam progrediente Lungenfibrose bei Dermatomyositis.



K. W. Kalkoff: Zur Unterscheidung verschiedener Purpuraformen auf Grund morphologischer Kriterien

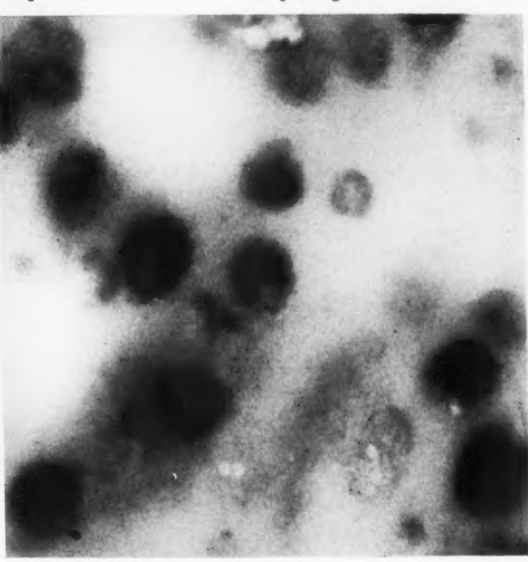


Abb. 2: Ringförmige Schaltstückblutungen der Purpura pigmentosa progressiva bei kapillarmikroskopischer Betrachtung. Die unscharf begrenzten, dunkel verfärbten Partien stellen subpapilläre Blutungen dar.

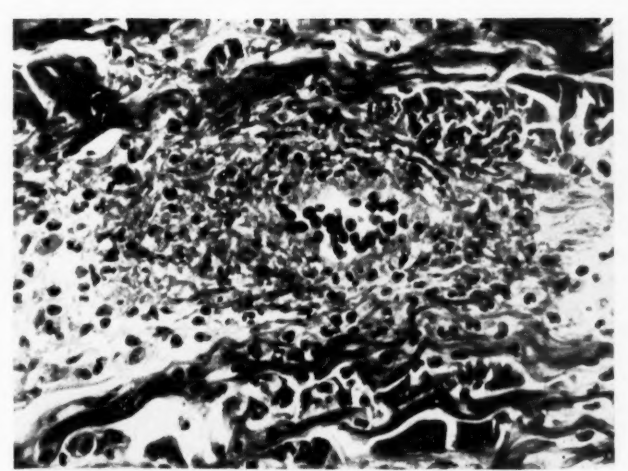


Abb. 3a: Anaphylaktoide Purpura. Im Zentrum kutanes Gefäß mit Erythrozyten im Lumen. Die Wandung ist mit dichten Fibrinmassen durchsetzt und dadurch verquollen und unscharf. In der weiteren Umgebung polymorphkernige Leukozyten und Erythrozyten, die bei dieser Darstellung nicht erkennbar sind.

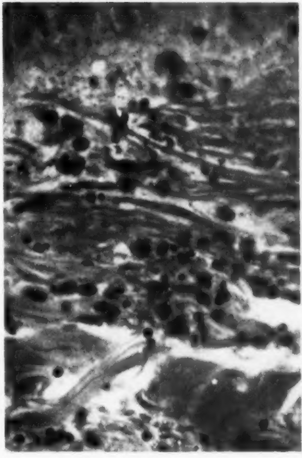


Abb. 3b: Anaphylaktoide Purpura. Das leukozytäre Infiltrat und die Kerntrümmer der Leukozyten (Leukoklasie) sind hier besonders deutlich.

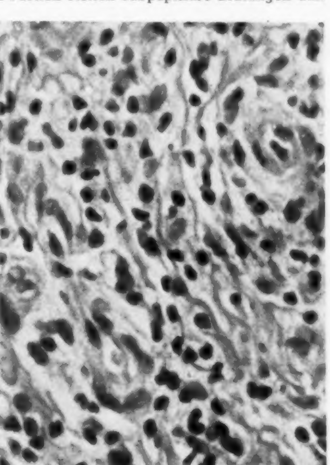


Abb. 3c: Purpura pigmentosa progressiva. Lymphohistiozytäres, von Abb. 3a und b völlig verschiedenes Infiltrat. Weder Erythrozyten- noch Hämosiderinablagerungen erkennbar. Zahlreiche Gefäßanschnitte.



Abb. 4a: Purpura pigmentosa progressiva (Gefäßregion).



Abb. 4b: Dito (Unterschenkel).

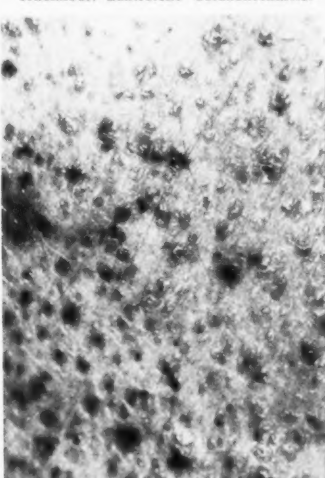


Abb. 4c: Ausschnitt aus Hauterscheinungen einer Purpura pigmentosa progressiva. Vorwiegend lichenoide Erscheinungen (Fall Abb. 5).

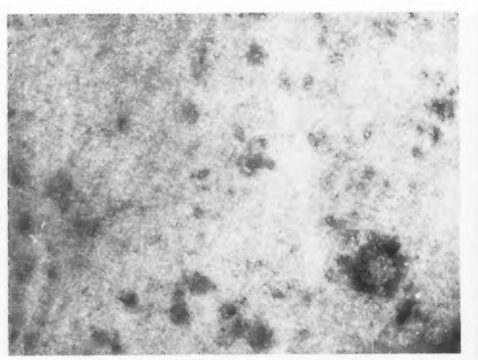


Abb. 4d: Vorwiegend anuläre Herde.

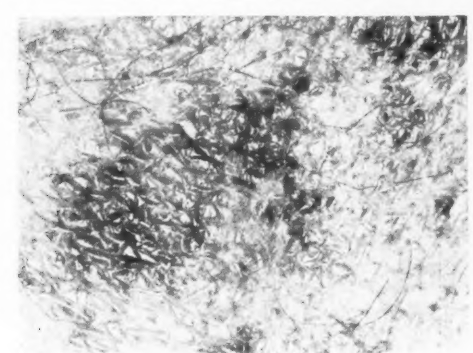


Abb. 4e: Fleckförmige Veränderungen mit Atrophien.

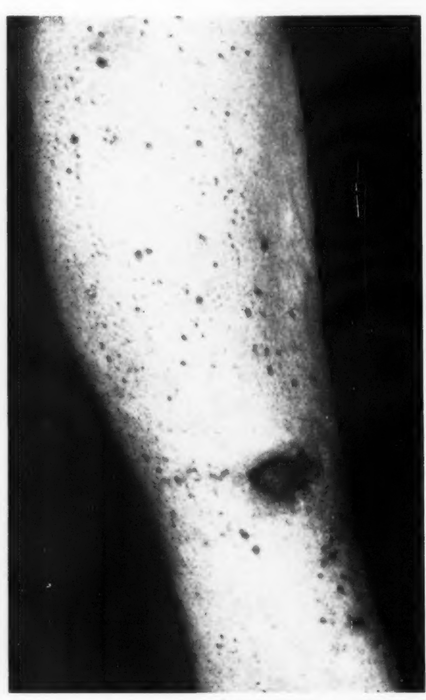


Abb. 5a: Zum Vergleich klinische Erscheinungen anderer Purpuraformen. Anaphylaktoide Purpura. Hochentzündliche Erscheinungen in und um den größeren Purpuraherd.



Abb. 5b: Thrombopenische Purpura. Aussparung durch Druck des Gummizuges vom Strumpf.



Abb. 6: Purpura bei Meningokokkenstreuung.



Abb. 7: Re. im Bild Nagelfalzkapillaren. An 2 Stellen im Abstand von einigen Tagen erfolgte Erythrozytenaustritte, die jetzt mit der Epidermis nach außen abwachsen.

W. Reither: Prothesenstomatitis — auch ein ärztliches Problem

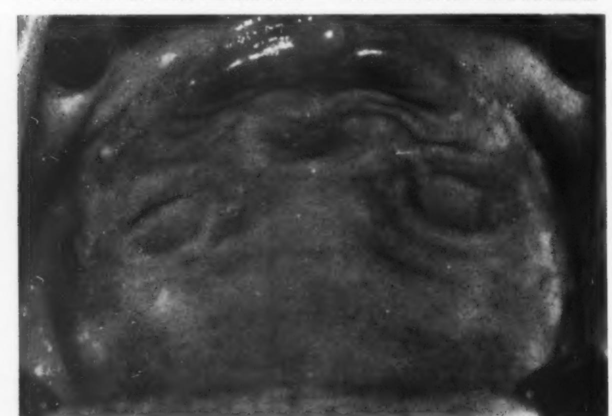


Abb. 1: Prothesenstomatitis rein mechanisch bedingt durch Saugerinsulte.



Abb. 2: Prothesenstomatitis mechanisch bedingt durch mangelhafte Kongruenz zwischen Prothesenbasis und Auflagefläche.

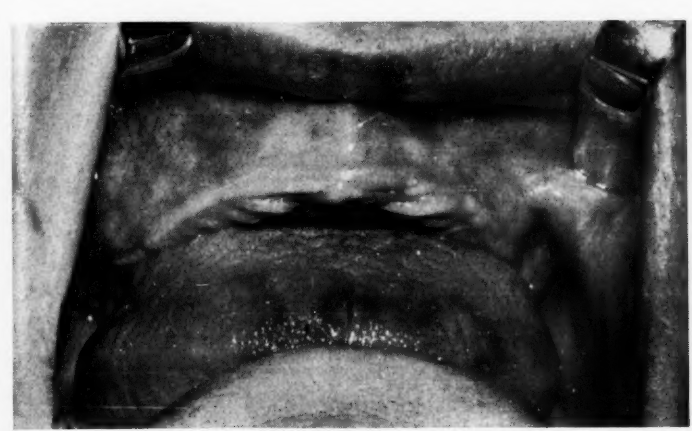
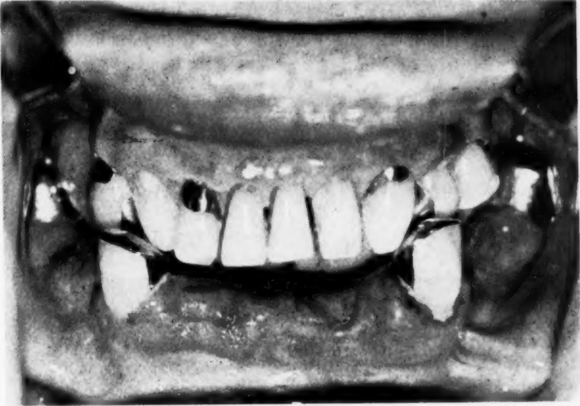


Abb. 3: Glossitis, entstanden durch stoffliche Einflüsse einer primär nicht resistenten Metallegierung (Amalgam).



Abb. 4a: Prothesenstomatitis als Folge einer echten Uberempfindlichkeit gegenüber dem Prothesenkunststoff. Zustand der Mukosa einige Wochen nach Eingliederung eines in üblicher Weise hergestellten Provisoriums aus Kunststoff. Intensive Entzündung mit fein granulierter Oberfläche und Oedem der Schleimhaut.



4bb. 4b: Prothesenstomatitis als Folge einer echten Uberempfindlichkeit gegenüber dem Prothesenkunststoff. Der gleiche Schleimhautbezirk wie in Abb. 4a einige Wochen nach Eingliederung einer starr gelagerten Teilprothese mit Chrom-Kobalt-Basis. Erzielt wurde: objektiv weitgehende Besserung, subjektiv völlige Beschwerdefreiheit.

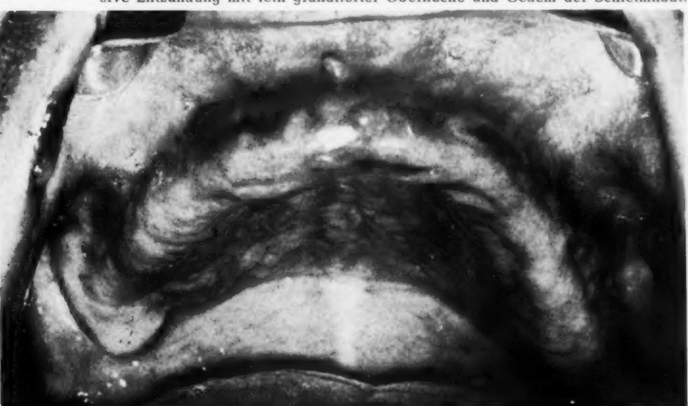


Abb. 5: Prothesenstomatitis mit papillären Wucherungen am harten Gaumen. Im Vestibulum im Bereich des Prothesenrandes zu Streifen verschmolzene petechiale Blutungen bei hämorrhagischer Diathese (Symptomatische Purpura bei hochaktiver Lungentuberkulose).

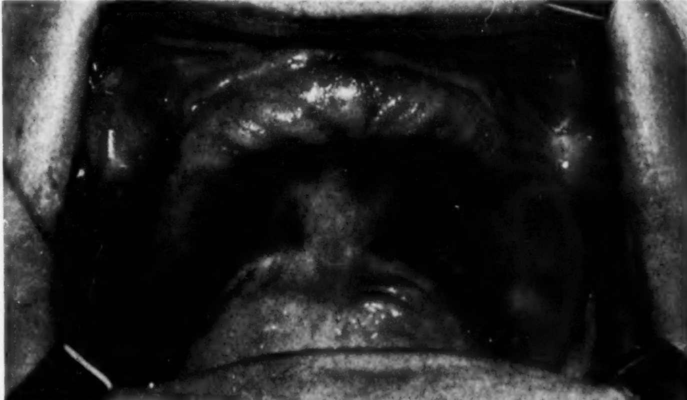


Abb. 6: Intensive Kontaktstomatitis vorwiegend durch dispositionelle Faktoren (endokrine Störungen) ausgelöst.

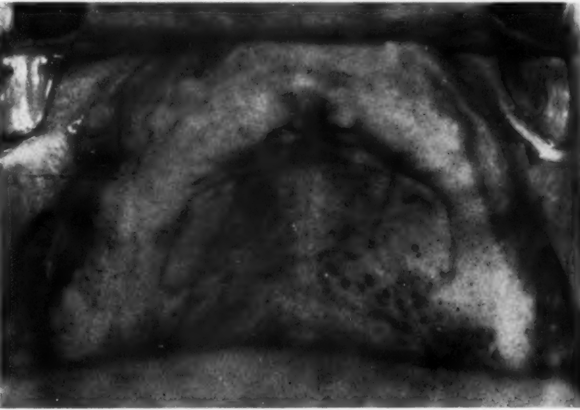


Abb. 7a: Gaumenbefund bei Candidasis unter einer kurz vorher eingegliederten totalen Kunststoffprothese. Kleinfleckige disseminierte Entzündungsherde am harten und weichen Gaumen.

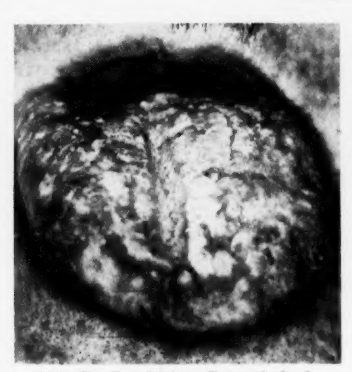


Abb. 7b: Zugehöriger Zungenbefund. Erreger: Candida parapsilosis.

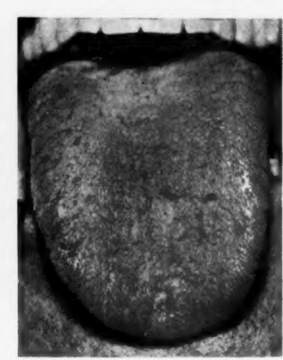


Abb. 7c: Völlige Heilung nach 1wöchiger Behandlung mit 1%iger Pyoktaninlösung.

Abb. 7a bis c: Candidasis, die sich im Anschluß an die Neueingliederung von Prothesen entwickelte und die wegen ihrer scheinbaren Therapieresistenz schließlich für eine Prothesenstomatitis gehalten wurde.



Abb. 8: Fixes Arznei-Enanthem im Bereich des hinteren Prothesenrandes (Barbitursäure). Wegen der begleitenden Sensationen wurde es längere Zeit für eine Prothesenstomatitis gehalten.

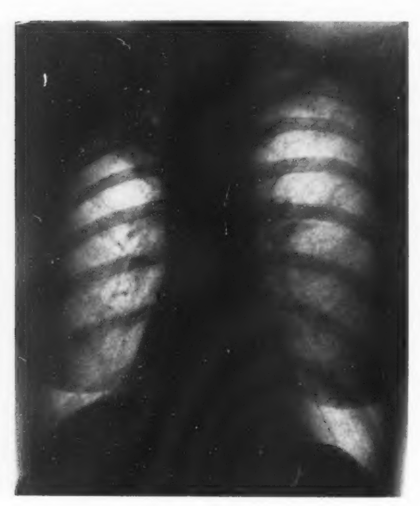


Abb. 1: 18. 1. 1955

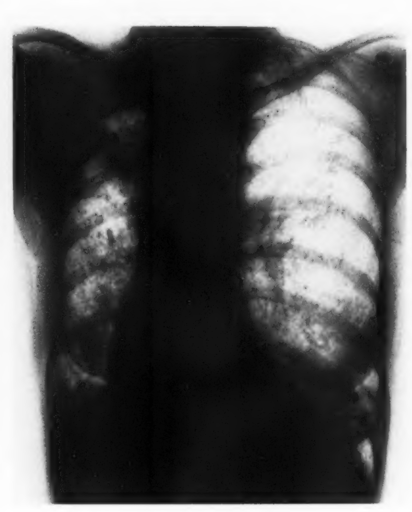


Abb. 2: 18. 4. 1957

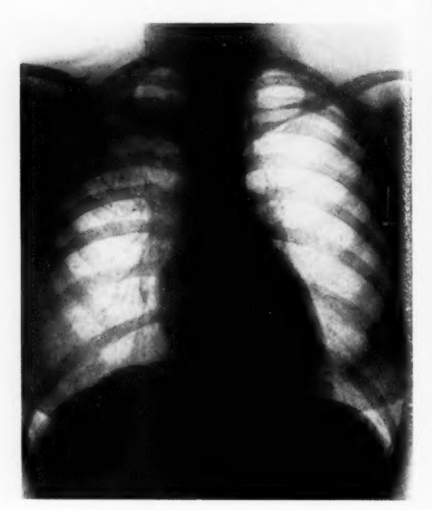


Abb. 4: 17. 4. 1958

H. Contzen: Lokalbehandlung oberflächlicher Verbrennungen mit Andantol-Gelee

Abb. 1a



Abb. 1b





Abb. 2a



Abb. 2b



Abb. 3

indices importants et s'il n'y a pas déjà des résultats d'examens correspondants, nous engageons le malade à passer une visite médicale clinique. Souvent l'examen a révélé des troubles, par exemple une achylia gastrica ou d'autres affections des voies intestinales que le malade ignorait totalement. D'autres se plaignaient bien de troubles de digestion, mais n'attribuaient à ceux-ci aucune importance, mais c'est seulement à cause de symptômes buccaux gênant qu'ils consultèrent un médecin ou un dentiste.

Si l'on suppose chez des femmes un trouble endocrinien ou une insuffisance hormonale — la plupart des malades souffrant de stomatitis prothetica sont notamment des femmes qui ont dépassé la quarantaine — il faut conseiller un examen gynécologique afin d'appliquer la thérapeutique hormonale basée sur l'examen cytologique.

Si l'on suspecte une intolérance du matériel de prothèse, nous effectuons nous-mêmes les essais ou nous en prions les collègues spécialisés. Dans tous les cas où ces examens étaient nécessaires, les malades se sont toujours félicités de les avoir subis. Ce n'est que quand nous pouvons porter un jugement sur les facteurs et les dispositions individuels, c'est-à-dire quand nous savons qu'il n'y a pas de troubles généraux exigeant un traitement ou que nous sommes informés des causes plus profondes possibles et que celles-ci sont traitées, que nous commençons à remplacer la prothèse dentaire incriminée.

Il faudrait également avoir présent à l'esprit que, derrière une stomatitis prothetica apparemment sûre, peuvent se dissimuler des mycoses de la muqueuse buccale ou d'autres affections.

Une série de possibilités étiologiques font l'objet d'une discussion et elles sont commentées à l'aide d'exemples illustrés.

Die Fachdisziplinen innerhalb der medizinischen Wissenschaft entwickelten sich zwangsläufig im Gefolge der intensivierten Forschung und der Fülle an Erkenntnissen, die diese brachte. Einerseits wird diese Entwicklung beklagt, andererseits ist sie der einzige Weg, der noch eine gründliche Bewältigung der wissenschaftlichen Materie zuläßt. Trotzdem werden sich niemals starre Grenzen bilden, da bei einer Reihe von Erkrankungen die Erstellung der Diagnose spezielle Untersuchungsverfahren, d. h. ärztliche Zusammenarbeit fordert, die evtl. auch für die Dauer der Behandlung beibehalten werden muß.

Zu diesen Fällen gehören die Schleimhautreizungen und Schleimhautsensationen mit und ohne objektiven Befund, die im Zusammenhang mit der Eingliederung von Zahnprothesen auftreten können. In der zahnärztlichen Literatur wurde für dieses vielgestaltige Krankheitsbild der nicht von allen Autoren gebilligte Begriff **„Stomatitis prothetica"** geprägt. Mit Bezug auf den naheliegenden Anlaß finden sich auch die Bezeichnungen „Stomatitis contagiosa, Stomatitis nudata, Stomatitis allergica" u. a. Die Mundschleimhaut reagiert auf die verschiedensten pathogenetischen Faktoren trotz bestimmter Variationsmöglichkeiten im wesentlichen ausdrucksarm bzw. einsilbig. Trotzdem ist dieses Krankheitsbild keine pathogenetische und klinische Einheit. Da die Zahnprothese in jedem Falle mit ein ursächliches Moment ist, wird diese Vielfalt dadurch zu einem Ganzen; die Bezeichnung „Stomatitis prothetica" ist demzufolge nicht ganz unberechtigt.

Das lokale Krankheitsbild stellt keine Probleme quoad vitam, aber manchmal sehr hartnäckige quoad sanationem. Es kann nicht nur für den Zahnarzt bzw. Stomatologen und da speziell für den Prothetiker, sondern auch für den praktischen Arzt oder Facharzt, sei er Internist, Laryngologe oder Dermatologe eine Crux sein. Besondere Schwierigkeiten können entstehen, wenn unter ähnlichen Symptomen eine andere Erkrankung in einem scheinbar sicheren Zusammenhang mit der Protheseneingliederung auftritt und eine Prothesenstomatitis nur vorgetäuscht wird.

Nach unseren Alltagserfahrungen überläßt man die Lösung der Probleme, die diese manchmal schwer deutbaren Krankheitsbilder stellen, zumeist allein dem Prothetiker. Mit prothetischen Mitteln ist aber nur bei einem Teil der Fälle Heilung oder Besserung zu erreichen. Eine alleinige ärztlich-medikamentöse Therapie kann andererseits, was wir auch erlebten, ohne Kenntnis der Zusammenhänge zu einer ungewollten Polypragmasie führen.

Das **Krankheitsbild** und seine Problematik soll daher kurz dargestellt werden:

Klinisch ist die entsprechend stigmatisierte Schleimhaut im Kontaktbereich der Prothese verschieden stark gerötet, manchmal auch mit Petechien durchsetzt, häufig trocken, matt, zuweilen auch stark glänzend, glatt oder fein granuliert, geschrumpft, gequollen oder gewuchert, an bestimmten Stellen in schwammiger oder lappiger Form.

Histologisch findet sich zumeist eine unspezifische, bland verlaufende Entzündung, kenntlich an Rundzelleninfiltraten und Gefäßerweiterungen. Das Epithel zeigt Proliferationen, vermehrte Verhornung und Desquamation. Das subepitheliale Bindegewebe ist — falls mitbeteiligt — in Wucherung und Umordnung begriffen, gelegentlich ödematös aufgelockert und stellenweise mit Fetteinlagerungen durchsetzt.

Der objektive Befund kann ohne subjektive Symptome auftreten, kann aber andererseits mit Schmerzen, unerträglichem Hitzegefühl, Brennen, Parästhesien (Ameisenlaufen, Pelzigsein), gehemmtem oder gesteigertem Speichelfluß verbunden sein. In den meisten Fällen ist die Mundschleimhaut außerhalb des Kontaktbereiches der Prothese und auch die Zunge unbeteiligt. Das Brennen kann aber diese Bezirke durchaus mitbetreffen. Vereinzelt wurde auch über Schleimhautbrennen im Bereich des weichen Gaumens geklagt, das erst nach der Entfernung der Prothesen aus dem Mund auftrat. Ist die Zunge mitbeteiligt, so kann dies in Form eines vermehrten Belages, aber auch einer Glossitis verschiedener Form und Ausdehnung geschehen. Die subjektiven Symptome oder, anders bezeichnet, die „Schleimhautsensationen" können auch auftreten, ohne daß ein objektiver Befund zu erheben ist.

Nicht alle Schleimhautirritationen fordern eine entsprechende Therapie. Bei den einfachen Fällen geben die Träger von Akrylatplatten selten einen richtigen dauernden Schmerz an, und man darf nach Ablauf der Adaptationsphase (Gewöhnungszeit an die Prothese) mit einer Anpassung des Weichgewebspolsters rechnen. Meist sieht der Zahnarzt diese Patienten wegen einer Druckstelle, oder weil sie diese Anfangsbeschwerden als Folgen eines Prothesendruckes deuten. Die Mehrzahl dieser Patienten stellen die Prothesenneulinge. Die Schleimhaut ist in diesen Fällen mehr oder weniger gerötet und kann außerdem an einzelnen Stellen durch Schleimhautproliferation und Abschilferung der oberen Zellagen feine weißliche Beläge zeigen. Wurden die Prothesen entsprechend hergestellt und läßt man sie nachts aus dem Munde entfernen, so heilt die Schleimhaut meist in kurzer Zeit. Man kann die Anpassung der Mukosa beschleunigen, indem man die Basis des Ersatzes dreimal täglich mit einer dünnen Schicht Bepanthensalbe bestreichen läßt.

Neben dieser Gruppe von Patienten, denen man auch allein durch entsprechende psychische Führung über die Anfangsschwierigkeiten hinweghelfen könnte, selbst wenn die anfängliche Reizung mit Sensationen verbunden ist, gibt es doch mehr Patienten, bei denen Rötungen und Schwellungen verschiedener Form und Ausdehnung anhalten oder erst später auftreten, als man gemeinhin annimmt. Glücklicherweise hat ein großer Teil von ihnen keine subjektiven Beschwerden. Die Patienten suchen den Rat des Zahnarztes aus anderen Gründen, sei es, daß die Funktionstüchtigkeit des Ersatzes nachgelassen hat oder daß eine neuerliche Sanierung des Restgebisses notwendig ist und die Prothesen korrigiert oder erneuert werden müssen.

Der einst ausschließlich verwandte Kautschuk war nach der Vulkanisation stark porös, bot Belägen günstige Anlagerungsmöglichkeiten, und in die Poren eingedrungener Detritus konnte sich ungestört zersetzen. So sah die Schleimhaut unter einem Kautschukzahnersatz oft hochrot und entzündet aus, ohne daß subjektive Beschwerden auftraten. Eine wesentliche

Ursache für diese Entzündungen sah man daher in den Reizen, die von Prothesenbelägen der verschiedensten Art (Speisereste, abgeschilferte Epithelien, Pilz- und Bakterienrasen, Zahnstein u. a.) und ihren Zersetzungsprodukten ausgehen können. Ob und in welchem Umfang sich diese aber bilden, hängt von der Beschaffenheit der Werkstoffoberfläche, der Pflege des Ersatzstückes und den individuellen Bedingungen der Mundhöhle ab.

Die gefügebedingte, wesentlich porenfreiere Oberfläche des heute für Prothesen fast ausschließlich verwendeten Kunststoffes neigt im polierten Zustand wenig zum Ansetzen von Belägen, bietet aber an der dem Schleimhautrelief entsprechenden, zwangsläufig unpolierten Unterseite auch noch Retentionsmöglichkeiten für allerlei Detritus.

Anfänglich glaubte man, mit dem neuen Material bessere Erfahrungen zu machen, doch dann sah man, daß die Reizungen bei Kunststoff ebenso häufig auftreten wie bei Kautschuk *(Falck)*. Nach den Beobachtungen der Kautschukära lag es nahe, daß man dieses Problem von der werkstofflichen Seite her zu lösen versuchte. Es kamen besondere Nachpreßgeräte auf den Markt. Sie brachten eine sichtbare Besserung. Neue Methoden in der Diagnostik und der Verarbeitung halfen weiter, sei es durch Verminderung oder Weglassen der möglicherweise als Noxen wirkenden Substanzen oder sei es durch Abschirmung des Kunststoffes mit Hilfe von Metallfolien oder durch Zwischenschaltung einer Pufferschicht aus gewebsfreundlicherem Material zwischen Werkstoff und Schleimhaut. Trotz der Fortschritte wäre es ein unerwarteter Zufall gewesen, wenn sich bei der komplexen Problematik von irgendeiner Seite eine Patentlösung angeboten hätte. Verständlich wird dies durch die verschiedenartige Genese. Als wesentliche **Ursachen** werden im zahnärztlichen Schrifttum genannt *(Spreng, Langer, Uhlig, Kuck u. a. Autoren):*

als vorwiegend exogen bedingt:

1. traumatisierende (mechanische) Faktoren bei mangelhafter Kongruenz zwischen Platte und Auflagefläche, bei falscher Orientierung der Kiefer in vertikaler und horizontaler Richtung oder bei gestörtem Ablauf der Kaubewegung;

2. stoffliche Einflüsse von Kautschuk, Kunststoff (Monomer, Hydrochinon, Pigmentfarbstoffe), Stahl, primär nicht resistenten Metallen oder sekundär nicht resistent gewordenen Edellegierungen;

als stärker endogen verankert:

3. die echte Überempfindlichkeit, d. h. die allergische Reaktion der Gewebe und

4. die übrigen durch die individuelle Disposition bedingten Faktoren.

Besonders zu nennen sind hierbei

a) hormonelle Einflüsse (Menses, Gravidität, Klimakterium),

b) Stoffwechselstörungen (Diabetes) und Krankheiten des Verdauungsapparates (Gastritis, Achylia gastrica, Enteritis, chron. Kolitis, Dyspepsie usw.),

c) Blutkrankheiten (Anämien, hämorrhagische Diathesen),

d) Durchblutungsstörungen bei Kreislaufkrankheiten.

Bei Punkt 1, der dem Arzt ohne weiteres verständlich sein dürfte, handelt es sich um ein rein zahnärztliches Problem, ebenso bei Punkt 2, jedoch bedarf der Hinweis auf den z. Z. fast ausschließlich verwendeten Kunststoff für den nicht mit der zahnärztlichen Materie vertrauten Leser einer Erläuterung:

Der **Prothesenkunststoff** ist ein Kunstharz (Methacrylharz) wie Plexiglas. Das letztere ist ein Block-, jenes ein Perlpolymerisat. Plexiglas wird industriell thermoplastisch verarbeitet, der Prothesenwerkstoff den Erfordernissen der Zahnheilkunde entsprechend chemoplastisch, d. h. das Perlpolymerisat, durch Farbzusätze zumeist ein zahnfleischfarbiges Pulver, wird mit dem zugehörigen flüssigen Bestandteil (Methacrylsäureester = Monomeres) zu einem Teig verrührt. Durch eine bestimmte Wärmebehandlung bilden sich aus Pulver und Flüssigkeit chemisch lange, kettenförmige Moleküle, die sich lamellenförmig aneinanderlegen und so das eigentliche Prothesenmaterial bilden. Bei fabrikatorisch hergestelltem Plexiglas bleiben 2% des Monomeren unpolymerisiert, bei nach zahntechnischer Manier erhärtetem Kunststoff 0,3—0,94%, bei kalt polymerisierendem Material 2,5—5%. Diese Monomer-Reste sind größtenteils im Inneren der Prothesenmasse eingeschlossen. Die Möglichkeit, daß sie durch den Speichel ausgewaschen werden, führte zu dem Schluß, das Monomer könnte die beobachteten Schleimhautirritationen verursachen. Besondere Polymerisationsverfahren mit Hilfe von Nachpreßgeräten, welche die Struktur des Kunststoffes noch verbessern, scheinen für diese Ansicht auch den Beweis erbracht zu haben.

In diesem Zusammenhang ist auch die Möglichkeit einer Kontaktalteration der Mukosa durch niedermolekulare Verbindungen zu nennen, die durch unvollständige Polymerisation entstehen können *(Staegemann)*. Diese scheinen entzündungserregende chemische Substanzen auf ihrer Oberfläche kumulieren zu können und zu frühzeitiger Korrosion des Werkstoffes zu führen. Der ausgereifte Kunststoff besteht aus hochmolekularen Verbindungen.

In gleicher Weise wird der dem Pulver zugesetzte „Polymerisationsbeschleuniger" oder „Erreger" (Benzoylperoxyd 0,1% auf 100 Teile Polymethacrylat) und der „Stabilisator" oder „Inhibitor" (0,01% Hydrochinon) beschuldigt. *Langer* konnte beobachten, daß hydrochinonfrei hergestellte Platten keine Reizungen verursachten.

Kuck beobachtete gleiches durch Weglassen der Kunststoffpigmente (Farbstoffe, die dem glasklaren Werkstoff die Zahnfleischfarbe geben). Ein solches Farbstoffkompositum kann enthalten Cd, Se, S, Ti, Sb, Sn, Cl, K, Pb, Fe, Ba, Ca, Mg, Na sowie SO_4- und SiO_2-Ionen.

Eine Darstellung der übrigen Materialprobleme, die der Zahnarzt kennen muß, würde den Rahmen des Themas zu weit überschreiten.

Zur besseren Erläuterung seien einige **Beispiele** genannt:

Bei Frau F. K., 81 Jahre alt, haftete nach 1½ Jahren eine neu eingesetzte totale OK-Prothese nicht mehr. Es wurden deshalb 3 LVP-Sauger angebracht. Nach 1 Woche zeigten sich bereits Saugerimpressionen an der OK-Schleimhaut und von diesen ausgehend Entzündungshöfe, die ineinander übergingen (Abb. 1). Gleichzeitig stellten sich Schleimhautbrennen und Schmerzen ein. Nach Entfernung der Sauger und Durchführung einer korrekten Unterfütterung haftete die Prothese wieder zuverlässig. Von Bepanthensalben-Medikation unterstützt, heilte die Schleimhautreizung schnell ab und die Beschwerden schwanden. Es handelte sich um eine durch Saugerinsulte bedingte, also rein mechanisch verursachte Prothesenstomatitis.

Frau M. L., 59 Jahre alt, ist seit 15 Jahren in der Menopause. Seit 8 Jahren bekommt sie nach Genuß von Orangensaft Mundwinkelrhagaden. Seit 17 Jahren wird ohne Beschwerden die gleiche Oberkieferkunststoffprothese getragen. Der Unterkiefer ist seit 10 Jahren zahnlos und prothetisch unversorgt. Der OK zeigt eine ausgedehnte Prothesenstomatitis von ungleichmäßiger Intensität (Abb. 2).

Es lag hier der Gedanke nahe, daß bei familiärer Disposition die hormonale Komponente von Bedeutung sein könnte, da bei der 15 Jahre jüngeren Schwester — das Krankheitsbild wird noch besprochen — eine noch intensivere Prothesenstomatitis beobachtet wurde. Diese Pat. war durch Röntgenkastration vorzeitig in die Menopause überführt worden. Ein weiteres Argument für die hormonale Genese war das gleichzeitige Vorhandensein von Faulecken, die im Erwachsenenalter häufig bei Frauen in der Menopause auftreten. Die Kombination von Prothesenstomatitis und Perlèche sprach andererseits auch dafür, daß eine Allergie gegen das Prothesenmaterial vorliegt; denn auch Rhagaden können dadurch entstehen. Trotzdem durften beide Gesichtspunkte unberücksichtigt bleiben, da nach dem Befund andere Ursachen wahrscheinlicher waren. Prothesenbasis und Prothesenlager stimmten in ihrem Flächenrelief nicht mehr überein. Der Zahnersatz wurde nur durch erlernte muskuläre Artistik am Ort gehalten. Dadurch war während der Funktion die Schleimhaut des OK verstärkten abscherenden und walkenden Kräften ausgesetzt. Außerdem hatte die fehlende UK-Prothese zu Veränderungen der Architektur des Mundes und der Wangen geführt, so daß im Mundwinkelbereich intertriginöse Hautbezirke entstanden waren. Es lagen somit wesentliche mechanische Ursachen sowohl für die Prothesenstomatitis als auch für die Faulecken vor. Der therapeutische Erfolg

bestätigte unsere Ansicht; denn beide Affektionen heilten nach Eingliederung eines funktionell vollwertigen Totalersatzes ab. Es handelte sich also um kein polyätiologisches Syndrom. *Schuermann* prägte diesen Begriff für die Faulecken, für viele Prothesenstomatitiden ist er jedoch ebenso treffend.

Das dritte Beispiel zeigt die Bedeutung stofflicher Einflüsse.

Frau B. W. trägt seit Jahren einen Totalersatz aus Kunststoff mit einer amalgambeschwerten Unterkieferprothese. Immer häufiger auftretende Entzündungen der Zunge, verbunden mit Schmerzen und Brennen, klangen auf Hausmittel nicht mehr ab.

Eindeutige mechanische Reizursachen für diese Glossitis wurden nicht gefunden. Eine erfolgreiche symptomatische Therapie war vorübergehend mit Bepanthen liqu. möglich. Die Dauerheilung trat erst nach der Eingliederung neuer Prothesen ein.

Die Glossitis wurde verursacht durch die stoffliche Wirkung einer zur Beschwerung verwendeten primär nicht resistenten Metallegierung (Amalgam). Die Frage, ob es sich dabei um eine Metalltoxikose oder eine Metallallergie handelte, soll in diesem Rahmen nicht näher diskutiert werden. Verneint man beide Möglichkeiten, so wäre noch die Annahme berechtigt, daß es sich um die Folgen eines mechanischen Reizes handelte, den eine durch Korrosion rauh gewordene Metalloberfläche ausübte. Dagegen sprach, daß die rauhen Zahnsteinbeläge im rückwärtigen Gebiet der Prothese keine Entzündungen am Zungenrand auslösten.

Die bisherigen Beispiele gehörten pathogenetisch zu den Gruppen 1 und 2, demzufolge konnten sie mit prothetischer Therapie geheilt werden. Dies ist auch möglich bei Patienten der Gruppe 3, der **echten Überempfindlichkeit gegen den Prothesenwerkstoff,** wenn es sich nicht um polyvalente Allergiker handelt. In den einfach gelagerten Fällen verwendet man dabei ein anderes Prothesenmaterial, d. h. man schaltet das Allergen aus und umgeht die dispositionelle Komponente. Materialteste sind in diesen Fällen vor der wiederholten Neuanfertigung des Zahnersatzes zweckmäßig. Dabei kann ärztliche bzw. fachärztliche Unterstützung notwendig sein.

Zu den typischen Zeichen einer „Stomatitis prothetica", deren Ursache eine echte Überempfindlichkeit gegen den Prothesenwerkstoff ist, gehört die Prothesenkongruenz (= völlige Übereinstimmung der Entzündungsfläche mit dem von der Prothese berührten Schleimhautgebiet), die hochrote Farbe, die ödematöse Durchquellung und besonders eine feine Granulierung der Mukosaoberfläche *(Spreng).*

Das folgende Beispiel (Abb. 4) soll einen solchen Befund im Bild demonstrieren.

Frau A. K. wurde 4 Jahre vor Eintritt in unsere Behandlung wegen eines Hirnbasistumors operiert, außerdem forderte eine ausgedehnte Struma wiederholte operative Eingriffe. Auch mußte ein Auge enukleiert werden. Das zweite zeigt einen starken Exophthalmus. Das Allgemeinbefinden ist z. Z. gut, so daß die Pat. ihre Alltagspflichten als Hausfrau erfüllen kann. Sie trägt eine OK-Teilprothese aus Kunststoff. Die bedeckte Schleimhaut ist im Bereich der Gaumenfalten entzündet. Sensationen bestehen nicht. Wegen Karies und Lockerung werden einige Zähne extrahiert und eine Sofortprothese aus Kunststoff eingesetzt. Innerhalb von 3 Wochen entwickelte sich eine typische Kontaktstomatitis mit Schmerzen und Schleimhautbrennen. Auf Grund dieses Befundes wählten wir als Material für den endgültigen Ersatz eine Chrom-Kobalt-Legierung und konstruierten die Platte so, daß der Kaudruck auf die Parodontien der Restzähne und nicht auf die Schleimhaut übertragen wurde. Dadurch besserte sich der objektive Befund weitgehend, und die Sensationen klangen vollständig ab. Da die Anamnese neben den typischen Zeichen des Lokalbefundes, die für eine echte Überempfindlichkeit der Schleimhaut sprachen, andere zusätzliche Ursachen vermuten ließ, hätte die alleinige prothetische Therapie auch zu einem weniger günstigen Ergebnis führen können. Diese tieferen Ursachen konnten Störungen des endokrinen Systems und des Stoffwechsels sein und hätten diagnostisch und therapeutisch fachärztliche Unterstützung nötig gemacht.

Es liegt nahe, daß der Patient auch in diesen Fällen Hilfe zuerst beim Zahnarzt sucht; denn treten die Beschwerden im Zusammenhang mit der Eingliederung von Prothesen auf, so vermutet er verständlicherweise die Ursache des Brennens von Zunge, Gaumen oder des ganzen Mundes allein beim Ersatz. — Es muß sich dabei nicht immer um einen ersten Zahnersatz handeln, auch spätere Neueingliederungen können, obwohl vorher lange Zeit andere Prothesen beschwerdefrei getragen wurden, das Krankheitsbild auslösen. Objektive Befunde, die sich unter alten Prothesen entwickeln, werden, wie schon betont, nur in wenigen Fällen von lästigen Sensationen begleitet (siehe Beispiele 2 und 4).

Zum Nachteil für den Patienten wird die Problematik des Krankheitsbildes oft vereinfacht und die schwierige differentialdiagnostische Abwägung, was die Hauptursache oder Ursachengruppe sein könnte, nicht durchgeführt. Die naheliegende Schnelldiagnose lautet dann „Schleimhautüberempfindlichkeit gegen den Prothesenwerkstoff", und es wird die nochmalige Anfertigung des Ersatzes aus einem anderen Material vorgeschlagen. Obwohl die Kassen in diesen Fällen einen zweiten Zuschuß gewähren, bedeutet dies für viele Patienten eine harte wirtschaftliche Belastung. In der Sozialpraxis bleibt daher oft nur die Wahl zwischen Kautschuk oder glasklarem Kunststoff, den man einem besonderen Polymerisationsverfahren unterwirft. Durch Verwendug von Nachpreßgeräten, Überziehen der Gipsformen mit Zinnfolie und Polymerisation unter Einhaltung bestimmter Temperaturen in bestimmten Zeitabschnitten soll der Kunststoff ein optimales Gefüge bekommen. Die Wirkung von Monomerresten wird so durch ihre Verringerung weitestgehend und die der Pigmente durch Weglassen völlig ausgeschaltet. Ferner bekommt die Schleimhautkontaktfläche der Prothese ein politurähnliches Aussehen.

Die übrigen **prothetischen Therapiemöglichkeiten** sollen nur in groben Zügen genannt werden. So wurden Vergütungsverfahren für den Kunststoff durch nochmalige Wärmebehandlung des fertigen Werkstückes empfohlen. Man glaubt dadurch Monomerreste nachträglich noch zur Reaktion bringen und das Gefüge verbessern zu können. —

Bei der Korrektur von Refraktionsfehlern des Auges mit Hilfe von Kunststoffhaftschalen hatte man als analoge Schleimhautreaktion Konjunktivitiden beobachtet. Durch nochmalige Wärmebehandlung der Haftgläser konnte *Bauer* Besserung erzielen. —

Obwohl auch in der Zahnheilkunde über entsprechende Erfolge berichtet wird, lehnen andere Autoren diese nachträglichen Wärmebehandlungsverfahren ab, da Verformungen des Werkstückes vorkommen können. Die mögliche Ausschaltung eines Übels durch Verbesserung des Materialfaktors würde durch ein anderes, nämlich eine geringe Deformierung des Ersatzes erkauft und dadurch jeder Effekt aufgehoben, da nun mechanisch unerwünschte Insulte zusätzlich auf die Schleimhaut einwirken. Wenn es die wirtschaftliche Lage des Patienten erlaubt, verwendet man in diesen Fällen daher bei einer notwendig werdenden Wiederholung des Zahnersatzes Metallbasen aus Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierungen, die fälschlich noch immer als Stahl bezeichnet werden. Sie gleichen diesem nur im Aussehen, in der Festigkeit und in der Verarbeitungsweise. Nach *Sprengs* Untersuchungen ist die ultima ratio die Eingliederung von geprägten Goldplatten oder die Auflage von Folien aus Gold oder einer Gold-Silber-Legierung auf die Kunststoffbasis. — Gold in gezogenem Zustand, also kalt verformt, ist das biologisch verträglichste Material. — Letzteres Verfahren kann durch Fensterung der aufgelegten Folie auch diagnostisch zur Feststellung echter Überempfindlichkeitsreaktionen der Schleimhaut verwendet werden; denn negative Hautteste sind kein Beweis gegen das Vorliegen einer Überempfindlichkeit der Mukosa gegenüber dem Material, nur ein positives Ergebnis kann diagnostisch verwertet werden. Leider bereitet die notwendige, dauerhafte Befestigung der Folien bei therapeutischer Anwendung noch technische Schwierigkeiten.

Diese Behandlungsmöglichkeiten sind auch vielen Ärzten bekannt. Patienten, die mit ihren Beschwerden zuerst den Hausarzt oder einen Facharzt aufsuchen, werden daher zumeist zu einem Zahnarzt weitergeleitet, sobald die Anamnese einen sicheren Zusammenhang mit der Eingliederung eines Zahnersatzes zu ergeben scheint. Diese Maßnahme ist nach der bisherigen Darstellung durchaus berechtigt, allerdings nur dann,

wenn die Stomatitis prothetica eine durch exogene Faktoren bedingte, autonome Erkrankung der Mundhöhle ist. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich aber nur um ein Symptom eines tieferen Krankheitsgeschehens, d. h. die Mundschleimhaut reagiert nur als Erfolgsorgan mit oder, um *M. Ratschow* als einen berufeneren Autor zu zitieren: es gibt kaum eine innere Krankheit, welche nicht mehr oder weniger charakteristische Veränderungen an den Schleimhäuten des Mundes verursacht; bzw. auch hinter den Krankheiten des Mundes steht immer ein ganzer Mensch.

Prothesenstomatitiden dieser Art überschreiten das spezifisch zahnärztliche Wirkungsfeld.. Sie fordern aus diagnostischen und therapeutischen Gründen die Unterstützung anderer Fachdisziplinen. Das klinische Bild der Fälle, die durch individuell dispositionelle Faktoren verursacht werden, kann vielfältig sein. Die entzündete Schleimhaut kann vom intensivsten Rot, zumeist ohne die feine Granulierung der Mukosaoberfläche, bis zum leichten Farbanflug alle Schattierungen zeigen. Sie kann gleichmäßig gefärbt, aber auch fleckig sein. Das Auftreten entzündeter Inseln inmitten gesunder Schleimhaut ist ebenfalls möglich. Die Heftigkeit der subjektiven Beschwerden entspricht nicht immer dem objektiven Befund. So kann z. B. eine intensive Entzündung bestehen, ohne dem Patienten Beschwerden zu verursachen, so daß er von der Stomatitis gar nichts weiß. Andererseits kann jeder objektive Befund fehlen, aber der Pat. wird von heftigsten Sensationen gepeinigt, sei es Brennen oder Hitzegefühl oder eines der anderen vorgenannten Symptome.

Es gehört zum alten, ärztlichen Erfahrungsgut, daß die **Zunge** ein Spiegel innerer Erkrankungszustände sein kann. Ein Arzt, der eine Möller-Huntersche Glossitis sieht, wird wahrscheinlich sofort an eine perniziöse Anämie denken und eine Blutuntersuchung durchführen. Die Prothesenstomatitis kann ähnliche Hinweise geben, nur ist der Kreis der möglichen Ursachen viel weiter. Trotzdem kann es zweckmäßig sein, bei einer Allgemeinuntersuchung vorhandene Plattenprothesen aus dem Mund entfernen zu lassen und die bedeckte Schleimhaut zu inspizieren; denn die **Klärung der inneren Krankheitsursachen** einer Prothesenstomatitis ist nicht nur zur Durchführung einer sinnvollen zahnärztlichen Therapie notwendig, sondern auch für die ärztliche, da diese dann für den Behandlungserfolg entscheidender ist.

Zur Erläuterung seien wieder zwei **Beispiele** geschildert:

Frau A. R., 49 Jahre alt, asthenischer Typ, war nach 1945 4 Jahre in Gefangenschaft. Dort mußte sie sich wiederholten Operationen unterziehen, u. a. am Magen, an der Gallenblase, am Darm, am Uterus und am Kehlkopf. Seither läßt das Allgemeinbefinden zu wünschen übrig.

Von 1947 bis 1949 verlor sie teils durch Gewalteinwirkung, teils durch Karies alle Zähne bis auf einige im Frontzahnbereich des Unterkiefers. Seither trug sie im Oberkiefer 3 totale Prothesen und im Unterkiefer 2 partielle und nach Verlust der Restzähne 1 totale. Sie war früher mit ihrem Zahnersatz zufrieden; in letzter Zeit ließ das Haftvermögen nach. Seit 4 Jahren hatte die Patientin Brennen im Bereich des harten und des weichen Gaumens, das sich über die ganze Schlundregion bis tief hinab in den Hals erstreckte.

Der Totalersatz entsprach den üblichen funktionellen Anforderungen nicht mehr. Im Kongruenzbereich der OK-Prothese zeigte die Schleimhaut papilläre Wucherungen. Am weichen Gaumen fanden sich disseminierte bis stecknadelkopfgroße Entzündungsherde und im Mundvorhof in Höhe des Prothesenrandes Petechien. Beiderseits des Lippenbändchens waren diese Blutaustritte in die Schleimhaut zu Streifen verschmolzen (Abb. 5). Außerdem fand sich eine mäßig gerötete Lingua plicata.

Neben einer Stomatitis im Prothesenbereich, die in dieser Form auch bei einem schlecht sitzenden Ersatz gefunden wird, bestand eine hämorrhagische Diathese, ein Symptom, das einer ganzen Gruppe interner Krankheiten gemeinsam ist. Die klinischen Zeichen der Mundhöhle ließen somit verschiedene Deutung zu; es konnten die Folgen eines seit längerer Zeit bestehenden Prothesenreizes sein, neben welchen unabhängige interne Symptome bestanden, andererseits konnte es sich um den Komplex verschiedener Krankheitszeichen an der Mundschleimhaut bei e i n e r internen Ursache handeln. In jedem Falle waren die Diapedeseblutungen in einem Mukosabereich, der eine geringere mechanische Belastung verträgt als das Gaumendach, ein Provokationssymptom, das durch den Druck des Prothesenrandes ausgelöst wurde. Dieser hatte die gleiche Bedeutung wie sonst ein Schlag oder Stoß oder die E s m a r c h sche Binde beim Rumpel-Leedeschen Versuch. Diagnose und Therapie der internen Ursache mußten in die Hände eines erfahrenen Arztes bzw. Facharztes gelegt werden.

Untersuchungen und spätere Klinikaufnahme ergaben eine hochaktive Lungentuberkulose, die vor allem beide Oberlappen erfaßt hatte und teilweise submiliare Streuung sowie tomographisch gesicherte Kavernenbildung zeigte.

Es handelte sich demzufolge um eine s y m p t o m a t i s c h e P u r p u r a bei einer Infektionskrankheit. Die anderen Mundschleimhautsymptome können in der gleichen Weise gedeutet werden. Klinische Zeichen für tuberkulöse Prozesse an der Mundschleimhaut bestanden nicht.

Wir haben einen neuen Zahnersatz eingegliedert, aber nur in der Absicht, die Patientin wieder mit funktionstüchtigen Prothesen zu versehen. Das für die exogen bedingten Prothesenstomatitiden übliche Fertigungsverfahren wurde wohl angewandt, doch dies geschah nur, um evtl. lokale zusätzlich ungünstige Komponenten auszuschalten, d. h. im Sinne einer ergänzenden symptomatischen, nicht einer ursächlichen Therapie.

Einen ähnlichen Schleimhautbefund im Prothesenbereich, wie er eben geschildert wurde, konnten wir in einem anderen Fall bei einer W e r l h o f s c h e n P u r p u r a beobachten.

Das nächste Beispiel verweist auf endokrine Zusammenhänge.

Frau K. E. — bereits beim 2. Beispiel erwähnt —, 44 Jahre alt, wurde kurze Zeit nach einer Strumektomie vor einem Jahr röntgenkastriert und wegen neuerlicher Metrorrhagien totalexstirpiert. Seither leidet sie mehr oder weniger heftig an klimakterischen Beschwerden. Seit 6 Jahren trägt die Patientin einen Oberkiefertotalersatz. Zum Zeitpunkt der Operation verlor sie das anteriore Restgebiß des Unterkiefers, wodurch der partielle Ersatz unbrauchbar wurde. Anamnestisch besteht kein Hinweis auf Überempfindlichkeitsreaktionen. Der Oberkiefer zeigt eine intensive Kontaktentzündung (Abb. 6). Durch Bepanthensalben-Medikation heilte sie ab, so daß der Pat. der vorübergehende Verzicht auf die Prothese erspart werden konnte. Einige Wochen nach Eingliederung neuer, im Sonderverfahren hergestellter Prothesen zeigten sich wieder leicht entzündete Flecke im Kontaktbereich der Schleimhaut.

Nach der Anamnese handelte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine endokrin bedingte, verringerte Reaktionsbreite der Schleimhaut. Trotzdem veranlaßten wir weder eine interne noch eine gynäkologisch-zytologische Untersuchung, sondern verzichteten auf die mögliche therapeutische Unterstützung; denn objektiv war eine wesentliche Besserung der Prothesenstomatitis erzielt worden. Subjektiv war die Patientin beschwerdefrei. Sie konnte wieder kauen, und die ästhetische Wirkung der Mundpartie entsprach ihren Wünschen. Das Wichtigste aber für unsere Entscheidung war, daß sich die Patientin nach einer nur kurze Zeit zurückliegenden, einschneidenden ärztlichen Behandlung wieder gesund fühlte. Die klimakterischen Beschwerden betrachtete sie als eine unumgängliche Zwangsläufigkeit. Nach dem Grundsatz „nil nocere" war es besser, mit dem erzielten Effekt zufrieden zu sein als der Patientin nur wegen der Möglichkeit, daß der Schleimhautrestbefund durch weitere Untersuchungen und therapeutische Maßnahmen noch zu beseitigen sei, erneut ein Krankheitsgefühl zu suggerieren.

Hätte die Patientin an quälenden Sensationen gelitten, so hätte man die vorgenannten Untersuchungsverfahren und die entsprechenden Therapiemöglichkeiten ausschöpfen müssen.

Die wesentlichen subjektiven Symptome wurden bereits eingangs erwähnt. *Schuermann* nennt darüber hinaus noch Übelkeit, Ekel, Brechreiz. Da diese Empfindungen als Zeichen einer Prothesenstomatitis nur bedingt verwertbar sind, ließen wir sie bisher absichtlich unerwähnt. Sie können auf eine echte Überempfindlichkeit und auch auf die anderen dispositionellen Faktoren hinweisen, können aber ebenso ganz banale, mechanische Ursachen haben. Dies kann der Fall sein, wenn eine Platte zu weit auf den beweglichen weichen Gaumen übergreift. Doch auch bei optimaler Lage des Abschlußrandes ist es in seltenen Fällen möglich, daß die während der Funktion unvermeidbaren Bewegungen des dorsalen Prothesenrandes diese Sensationen verursachen, Vorbedingung ist aller-

dings eine extreme Berührungsempfindlichkeit der Schleimhaut. Darüber hinaus können Übelkeit, Ekel und Brechreiz — ein weiterer Grund für die zurückhaltende Bewertung — psychisch bedingt sein, z. B. wenn der Zahnverlust als Persönlichkeitsminderung empfunden wird und seelische Konfliktsituationen auslöst. Wird dabei der Zahn-„E r s a t z" im Unterbewußtsein negativ bewertet, so können diese Symptome als Ausdruck der Ablehnung entstehen.

Selbst wenn man diese Sonderfälle außer acht läßt, bleibt die täglich zu beobachtende Tatsache bestehen, daß die Zahnlosigkeit viele Patienten p s y c h i s c h belastet. Bei Frauen macht man diese Beobachtung etwas häufiger, doch es betrifft sie verständlicherweise nicht allein. Es nimmt daher nicht wunder, daß auch sozial schwache Patienten erneute wirtschaftliche Belastungen nicht scheuen — manche der oben erwähnten therapeutischen Möglichkeiten sind mit höheren Kosten verbunden —, um wieder Zähne zu haben und von evtl. lästigen Prothesenbeschwerden befreit zu werden. Bei manchen Patienten lösen die oft quälenden Schleimhautsensationen ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl aus. Die Betroffenen sind — wenn die Heilkunde den Begriff auch nicht kennt — wegen der Prothesen krank. Nun könnte man in hartnäckigen Fällen einfach raten, keinen Zahnersatz mehr zu tragen. Doch dies wäre nur eine Augenblickslösung und würde dem ärztlichen Denken widersprechen; man würde durch bewußten Verzicht auf die Wiederherstellung des Kauvermögens Verdauungsbeschwerden provozieren und die psychische Problematik der Zahnlosigkeit ignorieren. Unnötige erneute therapeutische Mißerfolge sollten deshalb vermieden werden, doch das ist in manchen Fällen nur möglich, wenn neben den prothetischen Behandlungsverfahren auch die ärztlichen diagnostischen und therapeutischen Mittel ausgeschöpft werden.

Die bisher besprochenen Krankheitsbilder standen irgendwie in einem sicheren ursächlichen Zusammenhang mit dem Zahnersatz. Vereinzelt täuschen pathogenetisch andere Erkrankungen, z. B. Mykosen, ähnliche Schleimhautbefunde vor. Im medizinischen Schrifttum mehren sich die Beiträge, daß die Mykosen im Gefolge der Medikation von Antibiotizis vor allem von Breitspektrumantibiotizis mit zunehmender Häufigkeit auftreten. In letzter Zeit konnten auch wir einige Fälle beobachten. Jeder hatte über Monate einen Kreis von Ärzten und Zahnärzten beschäftigt. Da nichts zu helfen schien, wurden die Patienten schließlich unter der Diagnose „Prothesenstomatitis" bzw. „Schleimhautüberempfindlichkeit gegen den Prothesenwerkstoff" zu uns überwiesen. In zwei Fällen bestand ein quälender Juckreiz, ein Symptom, das normalerweise nicht zu den vorgenannten Schleimhautsensationen gehört. Der lokale Befund, vor allem aber die gründliche Anamnese sprachen nicht für Prothesenstomatitiden. Durch fachärztliche Unterstützung konnte die Diagnose geklärt*) und durch a n t i m y k o t i s c h e T h e r a p i e bald Heilung bzw. Besserung erzielt werden.

Am besten erläutert dies wieder ein **Beispiel:**

Herr P. W., 53 Jahre alt, hatte als Kind Masern und Keuchhusten, mit 21 Jahren Typhus und vor 2 1/2 Jahren eine Blasen- und Nierenbecken-Entzündung. Dabei wurde „Penicillin oder etwas Ähnliches" eingespritzt (Art und Dosierung des Antibiotikums konnte trotz intensivster Bemühungen nicht mehr festgestellt werden).

Von 1948 bis 1956 trug der Pat. mit Zufriedenheit im Oberkiefer nacheinander 3 partielle Teilprothesen mit Stahlbasis. Im November 1956 wurden außer Haus die restlichen Zähne des Oberkiefers entfernt. Extraktion und Heilung verliefen komplikationslos. Medikamente wurden nicht gegeben oder aus einem anderen Grund genommen. 6 Wochen später erhielt der Pat. den ersten Zahnersatz aus Kunststoff, und zwar eine totale Prothese für den Oberkiefer und eine partielle für den Unterkiefer. Die letztere verwendete der Pat. nur wenige Tage. 2 Wochen später traten auf der Zunge kleine weißliche Flecke auf, die sich an Zahl und Größe langsam vermehrten. Der deshalb aufgesuchte Hausarzt überwies den Pat. an einen HNO-Facharzt. Inzwischen fing die Zunge an, zu brennen und zu beißen (=jucken), teilweise so heftig, daß darunter die Arbeitskonzentration stark litt. Nach einem Bericht des behandelnden Facharztes war der damalige Belag nicht abstreifbar. Auf Larycillin- und Betabion-forte-Tbl. trat keine Besserung ein, auch ein lokales Ätzen mit 10%igem arg. nitr. blieb ohne Erfolg. Ende März 1957 wurde eine WaR gemacht. Sie war in allen Reaktionen negativ. Eine bakteriologische Untersuchung ergab eine normale Mundflora und die Pilzkultur nach Anreicherung Wachstum von Hefepilzen. Ein daraufhin eingeleiteter Versuch mit Kamilloleinreibung mißlang, die anschließende Behandlung mit 20%igem Boraxglycerin brachte keinen Dauererfolg, aber wenigstens Erleichterung. Wegen der Hartnäckigkeit des Befundes wurde der Pat. Mitte Juni 1957 in eine Klinik überwiesen. Auf Grund der Vorbefunde und der erfolglosen Therapie und des Zusammenhangs mit der Protheseneingliederung war die Meinung entstanden, daß es sich um eine Schleimhautüberempfindlichkeit gegen den Prothesenwerkstoff handeln könnte. Über eine weitere klinische Zwischenstation — dort war geraten worden, die nur noch allein getragene Oberkiefer-Prothese bis zur Heilung aus dem Mund zu entfernen — kam der Patient zu uns. Nach dem ersten klinischen Eindruck mußte man an einen S o o r (= Candidasis) denken.

Leider wurden auch wir durch die klaren Berichte und Vorbefunde unsicher, fertigten Testprothesen aus glasklarem Kunststoff und veranlaßten eine interne Untersuchung, die keinen pathologischen Befund ergab. Nach Eingliederung der Testprothese vollendete die Mykose ihr diabolisches Spiel. Sie ging sichtbar zurück, nur die quälenden Beschwerden blieben. Um eine völlige Heilung zu erreichen, verordneten wir Bepanthensalbe. Nach 3 Tagen kam der Patient mit verstärkten Beschwerden und einem Belag, der sich explosionsartig auf weite Bezirke der Mundhöhle ausgedehnt hatte und die Zunge dick bedeckte (A b b. 7). Wir setzten die Salbe, die ausgesprochen provokativ gewirkt hatte, sofort ab und überwiesen den Pat. in die dermatologische Klinik. Der mykologisch-mikroskopische Befund ergab nun einwandfrei positiv einen Soor, die Kultur als Erreger Candida parapsilosis (eine der selteneren Formen). Es wurde 1%ige Pyoktaninlösung zum tgl. mehrmaligen Pinseln verordnet. Nach wenigen Tagen war der Pat. beschwerdefrei und nach 1 Woche völlig geheilt. Die veranschlagte Stahlplatte, zu der wegen der vermutlichen Prothesenstomatitis nochmals ein Zuschuß bewilligt worden war, wurde nicht mehr ausgeführt. Wir behielten den Pat. noch 1/2 Jahr in Kontrolle. Er blieb rezidivfrei. Als Test gliederten wir nochmals die außer Haus angefertigte Prothese für einige Wochen ein. Sie wurde ohne jegliche Reaktionen vertragen. 7 Monate hatte die lokale Soor-Mykose den Patienten gequält und eine Reihe von Ärzten beschäftigt.

Ein anderer Fall bereitete ähnliche Schwierigkeiten, bis er als Candidasis (Candida albicans) erkannt wurde. Die verordnete 1%ige Pyoktaninlösung mußte abgesetzt werden, da die Patientin über eine Verschlechterung ihrer schon längere Zeit bestehenden dyspeptischen Beschwerden klagte. Mit Moronal, im internationalen Schrifttum unter den Warenzeichen Mycostatin oder Nystatin bekannt, wurde Besserung erzielt. In diesem Falle sprach schon die Anamnese dagegen, daß es sich um eine Prothesenstomatitis handeln könnte, da die Beschwerden kurz nach der Extraktion beherdeter Zähne auftrat, die unter antibiotischer Schutztherapie vorgenommen worden war. Die Pat. hatte sogar wegen der plötzlich auftretenden Mundsymptome, die die beginnende noch nicht erkannte Mykose verursachte, Vitaminspritzen bekommen. Die Protheseneingliederung erfolgte viel später. Die dadurch eintretende Verschlechterung des Krankheitsbildes führte wahrscheinlich im Verein mit Suggestivfragen zu der Diagnose Prothesenstomatitis und erwartungsgemäß zu mehreren erfolglosen Neueingliederungen von Prothesen.

Auf der Suche nach möglichen Zusammenhängen zwischen diesen Krankheitsbildern verglichen wir die ätiologischen Faktoren, die Prothesenstomatitiden und Schleimhautsensationen auslösen können, mit den Faktoren, die nach *Schuermann* die Disposition eines Wirtes so ändern, daß eine Candidasis angehen kann. Interessant ist die zum Teil auffällige Übereinstimmung.

Nach *Schuermann* schaffen die **Vorbedingung für das Auftreten einer Soorkrankheit:**

a) Faktoren örtlicher Natur: sie sind vorhanden bei
   mechanischer oder
   sonstiger Reizwirkung,
   Zahnlosigkeit,
   Pemphigus chronicus und
   Antibiotika;

*) Die mykologischen Untersuchungen wurden in der dermatologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. A. M a r c h i o n i n i) durchgeführt.

b) bestimmten biologischen Lebensphasen: z. B. Schwangerschaft;

c) Faktoren algemeiner Natur:
Diabetes, Urämie, Azidose,
Ernährungsstörungen,
Kachexie,
Infekte,
Antibiotika;

d) dispositionelle Momente bestimmter Altersgruppen: sie liegen vor bei
Neugeborenen, Säuglingen und Greisen.

Bei den Antibiotika sind vor allem die mit Breitspektrum von Bedeutung. Von anderer Seite wird auch noch die häufige Anwendung von Steroidhormonen genannt.

Daraus ergibt sich die Frage, können die beiden Krankheitsbildern gemeinsamen pathogenetischen Faktoren, sowohl die dispositionellen Voraussetzungen für das Angehen einer Soorkrankheit schaffen als auch für das Auftreten einer Stomatitis prothetica? Täuscht eine Candidasis nach Eingliederung von Prothesen evtl. eine Stomatitis prothetica vor, oder kann ein Soor auf dem Boden einer Prothesenstomatitis entstehen?

Alle drei Möglichkeiten scheinen gegeben zu sein. Für eine sichere Antwort reichen unsere bisherigen eigenen Beobachtungen noch nicht aus. Sie erlauben nur die Folgerung, daß eine Mykose durch die Eingliederung von Prothesen verschlechtert wird.

Es ist wahrscheinlich, daß die Schleimhautirritation, die in vielen Fällen als meist vorübergehende Anfangsreaktion auf den von einer neu eingesetzten Prothese verursachten Fremdkörperreiz beobachtet wird, für das Angehen einer Candidasis die gleiche Bedeutung hat wie das Erythem, das einer Soorkrankheit vorausgeht. *K. Lelkes* vertritt die Anschauung, daß die von Prothesen verursachten Mikrotraumen die nötigen Vorbedingungen für den Ausbruch einer Moniliasis schaffen. Dieser ungarische Autor beobachtete eine große Anzahl (250) **Moniliaerkrankungen bei Prothesenträgern.** Mangelnde Ernährung und der Kräftezustand der Patienten waren dabei keine entscheidenden Faktoren. Ausdrückliche Magen- und Darmveränderungen fand er bei weniger als 10%. Häufiger bestanden Gastritiden und Enterokolitiden. Einen wesentlichen Einfluß spricht er den dadurch bedingten Störungen in der Aufnahme von zugeführten und durch die Darmflora gebildeten Menge an Vitaminen zu. Neben den Störungen im Vitamin-C- und -K-Haushalt betrachtet er das Auftreten von Zungenbrennen und von Faulecken vorwiegend als Folge des Vitamin-B-Mangels.

Nach dem Bericht dieses Autors waren von den Fällen, die auf endokrinen Störungen beruhten, 90% Frauen von über 40 Lebensjahren. Diese Beobachtung entspricht der unsrigen bei den Prothesenstomatitiden.

Es besteht kein Anlaß, den *Lelkes*schen Bericht anzuzweifeln, und doch drängt sich nach unserer Alltagserfahrung die Meinung auf, daß die Anzahl der beobachteten Moniliafälle bei Prothesenträgern zu hoch liegt. Da in diesem Bericht der Unterschied zwischen „latentem Soormikrobismus" und „klinischer Soorkrankheit", worauf *Schuermann* besonders hinweist, nicht herausgestellt wird, könnte ihm eine vorwiegend mykologische Betrachtungsweise zugrunde liegen. Dafür spricht auch, daß nach *Lelkes'* Meinung die Milch eine wesentliche Rolle bei der Verbreitung des Moniliaerregers spielt. Demgegenüber ist nach *Schuermanns* Ansicht für das Angehen einer Soorkrankheit allein die Disposition des Wirtes von kardinaler Bedeutung. Trennt man aber nicht scharf zwischen dem „latenten Soormikrobismus", für den verschiedene Autoren hohe Prozentsätze *(Grossert* und *Fleury* 44,2%, *Marvin* 20%, *Skobel* und *Schabinski* [Jena] 60—70%, *Schuermann* 71%*)* genannt haben und in denen auch das Auftreten bei völlig gesunden Personen mit enthalten ist, und der „klinisch" gesicherten Soorkrankheit, so besteht bei diesen hohen Prozentsätzen die Gefahr, durch einseitige Bewertung des mykologischen Befundes Prothesenstomatitiden als Mykosen anzusprechen; denn es liegt nahe, daß ein latenter Soormikrobismus auch bei Prothesenstomatitiden als Nebenbefund vorkommt.

Da die Differentialdiagnose Schwierigkeiten bereiten kann, sei eine Beobachtung mitgeteilt, die möglicherweise zur Klärung beiträgt.

Seit längerer Zeit wenden wir u. a. bei Prothesenstomatitiden und Schleimhautsensationen Bepanthensalbe und -lösung mit befriedigendem Erfolg an. Auch in ungünstigen Fällen konnten wir objektive Befunde bessern bzw. wenigstens zeitweise zur Heilung bringen. Subjektive Beschwerden klangen ganz ab oder wurden gemildert. Völlig anders reagierten die bei Prothesenträgern beobachteten Mykosen. Hierbei wirkten die Medikamente stimulierend bzw. provozierend, d. h. — einschließlich der Beobachtungen bei mykotischen Mundwinkelrhagaden — Befund und subjektive Beschwerden verschlechterten sich.

Ein sicherer Hinweis, daß Pantothensäure bzw. Panthenol das Wachstum von Pilzen stimuliert, fand sich in der Literatur nicht, sondern nur folgende Angaben:

a) Vitamin B_1 (eine andere B-Fraktion) stimuliert das Wachstum von Hefen *(Clifton).*

b) Bei Versuchen mit obergäriger Hefe M wurde Pantothensäure nach ihrer künstlichen Verarmung aus anderen Stoffen synthetisiert *(Th. Wieland* und *E. F. Möller).*

c) Pantothensäure in Magen und Milch von Schafen und Kühen wurde in wesentlich höherer Konzentration gefunden, als nach pantothensäurearmer Nahrung zu erwarten war. Man nimmt an, daß offenbar eine Vitaminbildung durch Mikroorganismen stattfindet.

Eine experimentelle Klärung dieses Problems hätte unseren Rahmen überschritten; es wurde daher berufeneren Stellen vorgetragen. Vorläufig erlaubt die klinisch in einigen Fällen beobachtete stimulierende Wirkung auf die Candidaspezies noch keine Verallgemeinerung. Nur weitere zahlreiche gleiche Erfahrungen können entscheiden, ob die Bepanthenmedikation als ein zusätzliches differentialdiagnostisches Hilfsmittel neben Anamnese, klinischem und mykologischem Befund zur Abgrenzung einer Mykose von einer Prothesenstomatitis Verwendung finden kann.

Bei der z. Z. beobachteten Zunahme der Mykosen verdient ein Hinweis von *K. Lelkes* noch besondere Erwähnung: Zahnprothesen können Keimträger sein, d. h. man darf ihre Desinfektion im Rahmen einer Mykosetherapie nicht vergessen, da bei einem entsprechend disponierten Wirt Rezidive durch einen keimtragenden Zahnersatz entstehen können.

Zum Abschluß sei noch ein extremer Fall erwähnt, der auch unter der Diagnose „Prothesenstomatitis' zu uns kam und uns lange Zeit beschäftigte, bis wir das rezidivierende Krankheitsbild als „fixes" **Arznei-Enanthem-Exanthem** erkannten. Die Ursache war eine Barbitursäureunverträglichkeit. Da die Krankengeschichte viele der bisher erwähnten Probleme aufzeigt, sei sie noch berichtet:

Frau F. Sch., 51 Jahre alt, hatte bisher einmal Ischias, einen Bandscheibenschaden, Lungenentzündung, sehr oft Anginen, 3 Partus, 3mal Nierenbecken- und Nierenentzündung (einmal während einer Schwangerschaft) und im Herbst 1957 asiatische Grippe; bis März 1958 Menses regelmäßig, vorher zumeist als Menorrhagien, dann scheinbar Menopause; Ende September 1958 trat im Anschluß an eine Tonsillektomie gleichzeitig mit einer Nachblutung aus der Operationswunde nochmals eine Metrorrhagie auf.

Weiter berichtet die adipöse Pyknika noch über erhebliche Müdigkeit, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Fingernagelbrechen, starke Nervosität, unruhigen Schlaf, Herzstechen, Kurzatmigkeit, Erstickungsgefühl, krampfartige Schmerzen in der Magengegend, Kopf- und Kreuzschmerzen.

Vor 30 Jahren bekam sie im Oberkiefer den ersten partiellen Zahnersatz, der im Laufe der Jahre wiederholt erweitert werden mußte. Er verursachte keine Beschwerden, und die Pat. war damit zufrieden. Im Oktober 1957 wurden die restlichen Zähne des Oberkiefers und einige des Unterkiefers extrahiert und 6 Stunden später Provisorien aus Kunststoff eingesetzt. Direkt im Anschluß trat ein

fader, teilweise bitterer Geschmack („wie Galle") auf und auch Gaumenbrennen. Im Bereich des hinteren Prothesenrandes zeigten sich hochrote Flecke, die später bräunlichgelb wurden und in gleicher Weise immer wiederkamen. 6 Wochen später erhielt die Pat. den endgültigen Ersatz aus Kunststoff. Die Erscheinungen blieben gleich. Bevor der Gaumen jeweils „aufbrach", hatte sie ein lästiges „Spannungsgefühl", und zeitweise war der Gaumen auch „pelzig". Das Haftvermögen der OK-Prothese war außerdem ungenügend. Die Pat. war überzeugt, daß sie allein durch die lästigen Mundbeschwerden, welche ihr der „nicht richtige Zahnersatz" verursachte, in eine Situation „zum Verzweifeln" gekommen sei. Die übrigen eben genannten Beschwerden spielten in ihrer Gedankenwelt nur eine untergeordnete Rolle. Die Pat. war krank wegen des Zahnersatzes. Sie glaubte ihre Tätigkeit in einem Geschäft sofort wieder aufnehmen zu können, wenn die Zähne „richtig" wären.

Die getragenen Prothesen genügten den üblichen funktionellen Anforderungen nicht. Die Zunge war leicht gerötet, und am Gaumen sah man in der Gegend der Spina nasalis posterior eine ovale, scharf begrenzte, erhabene, knapp pfenniggroße, rotviolette, teils schon gelblich werdende Effloreszenz, an deren Rand sich mit Unterbrechung spitz erhabene, teilweise geplatzte Bläschen zeigten (Abb. 8). Die übrige Mundschleimhaut bot ein völlig normales Bild.

Mit funktionell und ästhetisch einwandfreien Prothesen konnten wir die Pat. überzeugen, daß all ihre um den Zahnersatz kreisenden Gedanken und Zweifel unbegründet waren, und ihr, soweit es bei uns lag, einen beträchtlichen Teil ihres Komplexes nehmen.

Obwohl wir die Prothesen im Sonderverfahren hergestellt hatten, klagte die Patientin weiterhin über Sensationen in der Mundhöhle von wechselnder Intensität, und die Effloreszenz rezidivierte in ungleichen Zeitabständen. Trotzdem waren wir in den Abheilungsphasen zunehmend versucht, an eine funktionell psychogene Überlagerung zu denken und eine psychische Behandlung zu empfehlen. Eine fachärztlich interne Untersuchung klärte einige Probleme. Sie ergab eine Achylie des Magens bei einem Blutbefund, der eine Verminderung des Hb-Wertes, eine Erhöhung des FI, eine leichte Linksverschiebung und eine leichte toxische Schädigung zeigte und als perniziosa-verdächtig gedeutet wurde. Ferner fanden sich erhebliche vegetative Störungen, wohl als Folge des Klimakteriums, kein Anhalt für eine wesentliche Schädigung des Leberparenchyms, eine beginnende Niereninsuffizienz bei Erhöhung des Xanthoproteinspiegels im Serum, eine Hypertonie (RR 175/110) und Wurzelreizerscheinungen von seiten der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule.

Mit der Feststellung, der vorher nicht bekannten Achylie fanden die Geschmacksempfindungen eine naheliegende Erklärung; es waren also k e i n e durch Prothesen verursachte Schleimhautsensationen, was die spätere interne Therapie bestätigte.

Eine gynäkologische Untersuchung hatten wir auch veranlaßt und um eine Hormonbehandlung auf Grund einer zytologischen Untersuchung (Vaginalabstrich) gebeten. Daraufhin besserten sich die klimakterischen, nicht hingegen die Mundschleimhautsymptome — bei einer hormonell bedingten Prothesenstomatitis wäre eine günstige Beeinflussung möglich gewesen.

Es ist bekannt, daß die Zellen der Mundschleimhaut zytologisch ähnlich wie die der Vagina reagieren. Es liegt daher nahe, daß bei Pessarträgerinnen an der Vaginalschleimhaut ähnliche Befunde beobachtet werden wie bei Prothesenträgerinnen an der Mukosa der Mundhöhle. Für diese Zusammenhänge spricht auch die Beobachtung *Schuermanns* bei der M ö l l e r - H u n t e r schen G l o s s i t i s. Diese kann in typischer Weise nicht nur an der Mundschleimhaut, sondern auch an der Vulva auftreten. Er verweist dabei auch auf die Arbeiten von *Gottron-A. Kathe, Gertler, W. Heyn* und schlägt vor, besser von einer Möller-Hunterschen Schleimhauterkrankung zu sprechen und nicht nur von einer Glossitis.

Bei unserer Pat. erkundigten wir uns auch nach dem Gebrauch von Arzneimitteln. Es war eine stattliche Liste, die ihr von den verschiedenen konsultierten Ärzten nach und nach verordnet worden war, da keines den erwünschten Erfolg gebracht hatte. Im festen Glauben an die Medizin nahm sie zum Teil noch immer folgende Mittel:

Sulfosellansalbe, Progynontropfen, Dynexan, Kaliumpermanganat, Respektol, Mallebrinetten, 5%ige Bepanthenlösung, Hovaletten forte, Antibex forte, Serpatonil, Cor-Nervacit, DHT-Tbl, Scheroson F und Eusedon. Gesondert zu nennen ist die spätere Medikation mit Progynon sowie Recytomin und Helo-acid.

Da wir an ein „fixes" Arzneienanthem dachten, setzten wir versuchsweise alle Medikamente ab. Die Schleimhaut heilte, die Restsensationen verschwanden und ebenso eine leichte begleitende Konjunktivitis. Wochen später stellte sich die Pat. nach einer Tonsillektomie, die wegen einer chronischen Angina durchgeführt worden war, wieder vor und berichtete, daß sie 7 Tage nach der Operation wieder einen Rückfall gehabt hätte. Wie in der Zeit vor unserer Behandlung sei nicht nur der Fleck am Gaumen aufgetreten, sondern wie ursprünglich auch zwei im Bereich des Brustbeins und einer in der rechten Ellenbeuge, zusätzlich habe sie noch einen im Gesicht bekommen. Das Rezidiv war nach Rückfrage in der Klinik 48 bzw. 24 Stunden nach der Nachtmedikation mit Allional-Supp. aufgetreten. Damit war die Ursache geklärt, ohne daß die beabsichtigten Testversuche noch durchgeführt werden mußten. Es handelte sich um ein fixes **Arznei-Enanthem-Exanthem.** Seit der Pat. keine barbitursäurehaltigen Medikamente mehr verordnet werden, sind keine Rezidive mehr aufgetreten.

Wir waren froh, daß wir uns außer zur Eingliederung eines funktionell vollwertigen Zahnersatzes zu keinen prothetischen Experimenten wegen der Schleimhautsensationen hatten verleiten lassen.

S c h r i f t t u m : Ammon, R.-Dirscherl, W.: Fermente, Hormone, Vitamine. G. Thieme, Leipzig (1948), S. 839. — Bereston, E. S.: Durch Candida albicans verursachte Kandidamykose und die Behandlung mit Nystatin. Med. ref. J., 1 (1957), Nr. 12, S. 76; Ref. aus Med. Klin. (1958), 41. — Clifton, C. E.: Introduction to Bacterial Physiology Mc Graw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London (1957), S. 278. — Falck, K. (Zit. n. Selbach): Dtsch. zahnärztl. Z. (1951), 8, S. 449. — Fisher, A. A.: Allergische Sensibilisierung der Haut und Mundschleimhaut durch Acrylat-Prothesenmaterial. Quintessenz (1957), H. 1 (Ref. aus J. prosth. Dent. (1956), H. 9). — Greither: Die toxische Schwelle der Schleimhaut im Prothesentest, verglichen mit dem Läppchentest an der Haut. Derm. Wschr. (1954), 129, S. 388. — Grossert u. Fleury: Zit. nach Brednow Med. Klin. (1958), 15, S. 622. — Kuck, M.: Reizungen der Mundschleimhaut durch Farbzusätze der Prothesenwerkstoffe. Dtsch. zahnärztl. Z. (1956), 12, S. 678. — Langer, H.: Das Schleimhautbrennen beim Tragen von Acrylatplatten. Dtsch. zahnärztl. Z. (1956), 4, S. 1321. — Lelkes, K.: Neuere Beiträge zur Moniliasis der Mundhöhle. Oesterr. Z. Stomatologie, 53 (1956), 5, S. 243. — Linzenmeier, G.: Bakteriologische Probleme der Antibiotica-Therapie. Medizinische (1957), Nr. 11 u. 12. — Marvin: Zit. nach Brednow. Med. Klin. (1958), 15, S. 622. — Nyquist: A Study of Denture Sore Mouth Acta Odont. Scand. (1952), 10, S. 9. — Passow: Reizerscheinungen bei Prothesenträgern. Zahnärztl. Praxis (1953), 19. S. 4. — Ratschow, M.: Die Mundschleimhaut als Spiegel innerer Krankheiten. Dtsch. zahnärztl. Z. (1954), 12, S. 73. — Reither, W.: Über Bepanthen-Medikation bei Schleimhautaffektionen unter herausnehmbarem Zahnersatz. Dtsch. zahnärztl. Z. (1957), 16, S. 1100. — Ritze, Rautmann u. Berger: Über die Einwirkung von Prothesenmaterialien auf die Mundschleimhaut und ihre Flora. Zahnärztl. Rdsch. (1953), 19, S. 531. — Robinson, R. C. V.: Die Moronal-Behandlung der Candida-Hautaffektionen. Monographs on Therapy, 55 (1957) (Ref. aus wiss. Dienst, Heyden, München). — Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Urban und Schwbg., München/Berlin (1958). — Staegemann, G.: Die geweblichen Reaktionen der Mundschleimhaut auf Kontakt mit Prothesen. Dtsch. Stomat. (1955), 5, S. 73; Zit. nach Schuermann: D. Erkr. d. Mschl., S. 212. — Skobel u. Schabinski: Zit. nach Brednow. Med. Klin. (1958), 15, S. 622. — Spreng, M.: Allergieprobleme im Zusammenhang mit zahnärztlichen Fremdstoffen im Munde. Allergie u. Asthma, 1 (1955), H. 3. — Spreng, M.: Testverfahren bei Intoleranzerscheinungen durch Zahnprothesen. Allergie u. Asthma, 1 (1955), H. 5. — Uhlig, H.: Erscheinungsbild, Ursachen und Behandlung der sogenannten Prothesenstomatitis. Dtsch. Zahnärzte-Kalender (1957), S. 83. — Bauer: Zit. nach Uhlig. Dtsch. Zahnärzte-Kalender (1957), S. 83. — Wannenmacher, E.: Die Prothese als schädigender Faktor durch Reizwirkung auf die Schleimhaut. Dtsch. zahnärztl. Z. (1954), 12, S. 89. — Wieland, Th. u. Möller, E. F.: Aus Ammon, R.-Dirscherl, W. Fermente, Hormone, Vitamine. — Wolf, H.: Erkrankungen der Mundschleimhaut. Dtsch. zahnärztl. Z. (1954), 12, S. 82.

Anschr. d. Verf.: Dr. Dr. Werner R e i t h e r , München 15, Goethestr. 70.

DK 616.314 - 089.28 - 06 : 616.31 - 002

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Universitäts-Kinderpoliklinik München (Direktor: Professor Dr. med. G. *Weber*)

Untersuchungen mit der Komplementbindungsreaktion über die stumme Poliomyelitisinfektion von Kindern*)

von P. SACHTLEBEN und A. SCHELLENBERGER

Zusammenfassung: 150 Seren von Patienten Münchener Kinderkrankenhäuser wurden mit der Komplementbindungsreaktion auf Poliomyelitisantikörper untersucht: 51% der Kleinkinder (2—5 Jahre alt) zeigten positive Reaktionen. Ältere Kinder waren nur zu 30% positiv.

Unter der Annahme, daß jede positive KBR eine kürzlich stattgehabte Infektion zur Ursache hat, werden die Werte mit der Morbidität und der Immunität Gleichaltriger verglichen. Dabei ergibt sich, daß auf eine Erkrankung im Kleinkindesalter etwa 1500 stumme Infektionen kommen. Die Zahl der stummen Infektionen pro Erkrankungsfall steigt mit zunehmendem Alter an, was auf der ebenfalls zunehmenden prozentualen Immunität beruht. Nach der Erstinfektion im Kleinkindesalter finden bis ins junge Erwachsenenalter vorwiegend heterologe, später homologe Reinfektionen statt.

Summary: 150 sera of patients from children's hospitals in Munich were examined with the complement fixation test as to evidence of poliomyelitis antibodies. Only 30 per cent of the older children were positive.

Under the assumption that every positive complement fixation test is due to a recent infection, the values are compared with the morbidity and immunity of children of the same age. The result is that one actual disease occurs among about 1500 latent infections. The number of latent infections per case of disease increases with growing age, this is also based an the growing percentage of immunity. After the first infection in infancy, chiefly heterologous reinfections occur up to the adolescent age, whereas later on homologous reinfections occur.

Résumé: 150 sérums de malades des hôpitaux d'enfants de Munich furent examinés à l'aide de la réaction de fixation du complément (K. B. R.) pour déterminer les anticorps de la poliomyelite: 51% des enfants de 2 à 5 ans eurent une réaction positive, 30% seulement des enfants plus agés furent positifs.

En supposant que chaque KBR positive ait pour cause une infection récente, on compare les valeurs à la morbidité et à l'immunité de sujets du même âge. Il en résulte que pour une affection au cours du premier âge il y a environ 1500 infections inapparentes. Le nombre des infections inapparentes pour chaque cas augmente avec l'âge ce qui repose également sur l'immunité croissant selon un pourcentage. Après la première infection au cours du premier âge des réinfections, principalement hétérologues, plus tard homologues, ont lieu jusqu'au début de l'adolescence.

Zur Epidemiologie der Poliomyelitis ist in den letzten Jahren eine große Zahl von Arbeiten vorgelegt worden. Bei den Laboratoriumsuntersuchungen, die ihnen z. T. zugrundeliegen, handelt es sich meist um den Neutralisationstest zur Feststellung der Immunitätslage klinisch Gesunder und um den Virusnachweis aus dem Stuhl klinisch Kranker. Die Komplementbindungsreaktion (KBR) wurde zwar für die klinische Diagnostik weitgehend eingesetzt (u. a. 1), für epidemiologische Untersuchungen jedoch nicht so häufig herangezogen (2, 3, 4, 5), obwohl auch stumm verlaufende Poliomyelitisinfektionen damit nachgewiesen werden können. Die komplementbindenden Antikörper verschwinden bereits 6—18 Monate nach der Infektion wieder aus dem Blute, die neutralisierenden Antikörper bleiben dagegen über Jahre hin nachweisbar. Dementsprechend eignet sich der Neutralisationstest mehr zum Nachweis der Immunitätslage, während die KBR nur über frische Infektionen Auskunft zu geben vermag (6).

Das Ziel unserer Untersuchungen war, die Häufigkeit von stumm verlaufenden frischen Infektionen an einer Gruppe von Großstadtkindern mit Hilfe der KBR festzustellen.

Es handelte sich dabei um 150 Patienten aus dem Jahre 1956 zweier Münchener Kinderkrankenhäuser, denen Blut zu den verschiedensten Untersuchungen abgenommen werden mußte. Davon übriggebliebene Serumreste wurden bei —20° C gelagert. Sie konnten wegen Schwierigkeiten in der Beschaffung eines wirksamen Antigens (10) erst in den letzten Monaten ausgewertet werden. Unter den Kindern befanden sich nur drei mit einer klinisch festgestellten Kinderlähmung. Die Krankheiten der Kinder verteilten sich auf alle Gruppen, die in Kliniken aufgenommen werden. Da jedem Hepatitiskranken Blut zur Untersuchung abgenommen werden muß, war diese Diagnose am häufigsten vertreten (65% aller Fälle).

Im Jahr 1956 war in München keine Epidemie aufgetreten. Auf 100 000 Einwohner waren 7,4 Erkrankungen gemeldet worden.

Zum Vergleich wurden 71 Erwachsene untersucht, ambulante oder stationäre Patienten der Münchener Universitätskliniken, denen in den Monaten Juni oder Juli 1956 Blut zur Vorname einer Wassermannschen Reaktion abgenommen worden war. Die Seren wurden uns entgegenkommend von der Universitäts-Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Marchionini*) überlassen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe war 36 Jahre.

Methode

Die Seren wurden mittels der Mikro-KBR nach *Hennessen* (6) ausgewertet. Ihr Wesen besteht in der Titration von Komplement gegen eine konstante Serummenge (1:5 verdünnt). Dabei steigt die Komplementmenge in Stufen einer geometrischen Reihe, deren Faktor 1,4 beträgt. Für jedes Serum wurde eine Serumkontrolle (ohne Antigen) angesetzt. Wenn im kompletten Ansatz der Komplementverbrauch drei Stufen oder mehr betrug als in der Serumkontrolle, dann wurde das Serum als positiv, beziehungsweise stark positiv bezeichnet. Das Antigen bestand aus Gewebekulturmedium TCM 199,

*) Diese Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung durchgeführt.

es enthielt Virus in hohem Titer (*Mahoney* und *Lansing* höher als 10^{-7} *Leon* 10^{-6}*). Es war nicht inaktiviert. Bei Vergleichen des *Lansing*-Antigens mit einem auf jungen Mäusen selbst hergestellten Antigen nach *Casals* (8) hatten wir eine gute Übereinstimmung der Wirksamkeit gefunden (9).

Der statistische Vergleich wurde mit Hilfe der Tafeln von *Koller* ausgeführt. Da die zum Vergleich gelangenden Häufigkeiten sich nur in einem Alternativmerkmal unterschieden (positiv oder negativ) kamen die Tafeln V und VI zur Anwendung (20a). Die erhaltenen Zahlen wurden auf P = 1% umgerechnet (20b).

Ergebnisse

Bei 53 der 150 untersuchten Kinder fanden wir eine positive Reaktion. Typ I und III waren mit je 36%, Typ II mit 28% vertreten. 10 Seren waren gegen 2 oder alle 3 Virustypen positiv, sie wurden dem Typ zugeordnet, gegen den sie die stärkste Reaktion aufwiesen.

Beim Vergleich der klinischen Diagnosen fanden wir nur in der Gruppe „grippale Infekte" (Rachen- und Darmerkrankungen, 17 Kinder) mit 70% eine Häufung positiver Reaktionen gegenüber rund 30% bei allen anderen Gruppen. Die Aufgliederung in Stadtviertel ergab kein nennenswertes Resultat. Die sozioökonomische Aufgliederung wurde nicht ausgeführt, da unsere auf Allgemeinstationen liegenden Kinder in dieser Hinsicht einem Auslesefaktor unterworfen gewesen sind.

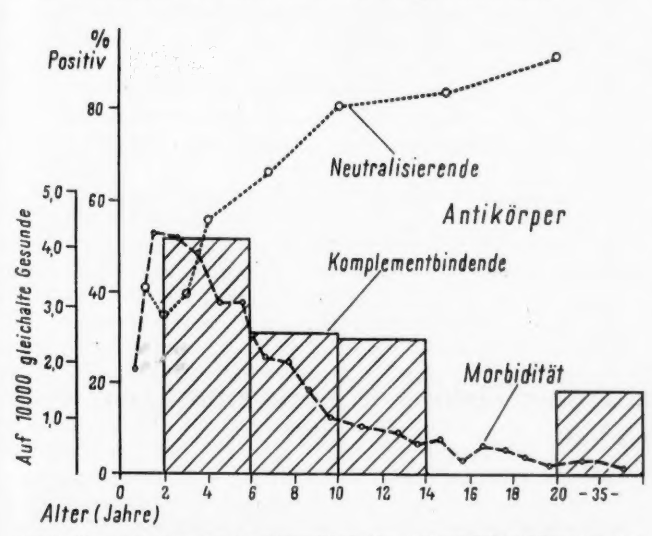


Abb. 1: Altersverteilung der komplementbindenden Poliomyelitisantikörper im Vergleich mit einer anderen Münchener Kindergruppe, die im gleichen Jahr von K. Munk (14) mit dem Neutralisationstest untersucht wurde. Ebenfalls zum Vergleich ist die Morbiditäts-Kurve für die Bundesrepublik und Westberlin von 1954 eingezeichnet (Anders [13]).

Die Altersverteilung ist in der Abbildung wiedergegeben. Es zeigt sich, daß Kleinkinder mit 51% weit häufiger KBR-positiv reagieren als ältere Kinder (6—9jährige 31%, 10—13-jährige 30%). Dieser Unterschied ist statistisch gesichert ($P < 1\%$) (20a und b). Von 12 Kindern aus den beiden ersten Lebensjahren waren 3, von den 71 Erwachsenen 13 (= 18%) positiv.

Diskussion

Nach unserer heutigen Kenntnis werden komplementbindende Polioantikörper nur nach einer Poliomyelitisinfektion gefunden. Andere Viren oder unspezifische Reize haben gewöhnlich keine Wirksamkeit. Nach stummer Infektion scheinen die Antikörper mit derselben Regelmäßigkeit anzusteigen wie nach einer manifesten Erkrankung. Einige Zeit nach der Infektion (3—18 Monate) verschwinden die Antikörper wieder aus dem Blute, können aber nach erneuter Infektion von neuem nachweisbar werden. Die KBR ist deshalb geeignet, frische Infektionen aufzudecken, die auf andere Weise nicht bemerkt werden können. Es ist somit anzunehmen, daß den oben mitgeteilten Zahlen Poliomyelitisinfektionen zugrundeliegen, die in den Monaten vor der Untersuchung stattgefunden haben müssen (19).

a) Vergleich mit der Morbidität

Der hohe Gipfel von positiven Reaktionen verbildlicht die große Zahl von stummen Infektionen, die im Kleinkindesalter stattfinden. Er zeigt im Vergleich mit der Morbiditätskurve, daß der im gleichen Alter liegende hohe Gipfel von manifesten Erkrankungen (11, 12, 13) nicht auf einer besonderen Anfälligkeit der Kleinkinder, sondern auf der hohen Zahl von Infektionen in diesem Lebensalter beruht.

Von 10000 Kindern dieser Altersgruppe erkrankten etwa 3,5 an einer Poliomyelitis (13), dagegen reagierten 50% in der KBR positiv. Wenn aus dem positiven Ausfall der KBR auf eine frische Polioinfektion geschlossen wird, ergibt sich, daß auf einen Erkrankungsfall rund 1400 stumm infizierte Kinder kommen. Diese Zahl vergrößert sich mit zunehmendem Alter. Sie beträgt bei den 10—13jährigen 3000, bei unserer Erwachsenengruppe über 9000.

Die relative Zunahme der stumm verlaufenden Infektionen beruht auf der größeren prozentualen Immunität höherer Altersgruppen. Die hierbei von der KBR festgestellten Infektionen stellen deshalb in zunehmendem Maße Wiederinfektionen bereits immuner Personen dar.

b) Vergleich mit der Immunität

Die Poliomyelitisimmunität wurde ebenfalls 1956 von *Munk* (14) an Münchener Kindern untersucht. Die mit dem Neutralisationstest gewonnene Verteilungskurve der mindestens gegen einen Typ immunen Kinder wurde zum Vergleich mit in unsere Abbildung aufgenommen. Man erkennt daraus eine rasche Zunahme der Zahl der Immunisierten vom zweiten Lebensjahr an. Im Kleinkindesalter erwerben etwa 50% die Immunität gegen mindestens einen Typ, also dieselbe Zahl, die mit der KBR als infiziert gefunden worden ist. Die Infektionen treffen auf Kinder, die noch keine Antikörper besitzen, sie sind also auch noch nicht infiziert gewesen. In diesem Lebensalter finden hauptsächlich Erstinfektionen statt.

Bei den 6—9jährigen nimmt die Zahl der Immunen nur um 20% zu, während die Zahl der Infizierten 31% beträgt. Bei den 10—13jährigen steigt die Immunität bei 30% Infektionen nur mehr um 2,5% an. Die Infektionen treffen mit zunehmendem Alter immer häufiger auf Kinder, die schon immun sind. Die KBR wird in diesem Falle erneut für einige Monate positiv. Bei Verwendung des Neutralisationstestes wird die Infektion aber nur dann sicher nachweisbar, wenn sie mit einem Typ des Poliomyelitisvirus erfolgt ist, mit dem der Körper vorher noch nicht in Berührung gekommen war (heterologe Reinfektion). Diese Art von Infektion herrscht im gesamten Schulalter bis ins junge Erwachsenenalter vor. Das zeigen u. a. die in diesen Altersgruppen stetig ansteigenden Kurven der Typenimmunität (14, 16).

Mit längerer Dauer der Exposition, also mit höherem Alter, nimmt die Immunität der Bevölkerung weiter zu. So haben etwa 45% aller 26jährigen schon gegen alle drei Typen des Poliovirus eine Immunität erworben. Deshalb treffen nun Wiederinfektionen in steigender Zahl auf Personen, die gegen den infizierenden Typ schon immun sind (homologe Reinfektion).

Die Unterscheidung von Erstinfektion, homologer und heterologer Reinfektion ist wegen der Gefahren der Erkrankung und der Virusausscheidung notwendig. Beide sind nach Erstinfektionen am höchsten. Nach heterologen Reinfektionen stellen Erkrankungen eine Seltenheit dar, Virusausscheidung ist jedoch genauso häufig wie nach Erstinfektionen. Krankheit nach homologer Reinfektion ist nicht bekannt, Virusausscheidung wurde nur selten beobachtet (19).

Wegen des heterogenen Materials stellen die oben ausgeführten Berechnungen nur einen Überschlag zur Veranschaulichung der Zahlenverhältnisse dar. Hinzu kommt, daß mit einer KBR-Untersuchung nicht alle Infektionen erfaßt werden

*) Wir danken Herrn Professor Dr. med. H. Pette (Direktor der Universitäts-nervenklinik und der Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung, Hamburg-Eppendorf) für die freundliche Überlassung der Antigene.

können, die im Verlaufe eines gesamten Jahres stattgefunden haben, sondern nur ein größerer, nicht genau bestimmbarer Teil. Trotz dieser Einschränkungen beleuchtet das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die Tatsache der hohen Zahl klinisch stumm verlaufender Infektionen (16), die unter den in Deutschland zur Zeit gegebenen Verhältnissen auch in epidemiefreien Zeiten statthaben. Die Häufung bei Kleinkindern kommt deshalb zustande, weil die Poliomyelitis in der Hauptsache durch direkten Kontakt (17 u. a.) weitergegeben wird, der in dieser Altersgruppe besonders häufig erfolgt. Das Virus breitet sich erstaunlich schnell innerhalb einer Kontaktgemeinschaft aus. So kann beispielsweise bei Ausbruch einer paralytischen Erkrankung bei anderen Familienmitgliedern schon Virus im Stuhl nachgewiesen werden (18).

Die dargestellten Befunde unterstreichen erneut, daß Poliomyelitisimpfungen im allgemeinen so früh wie möglich durchgeführt werden müssen, wenn zur Zeit der größten Exposition der Kinder ein Schutz vorhanden sein soll.

Schrifttum: 1. Hennessen, W.: Die serologische Diagnose der Poliomyelitis. Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1047—1048. — 2. Goldblum, N., Melnick, J.: Complement fixing antibodies to type 2 (Lansing) Poliomyelitis virus in a normal population of a subtropical area. J. exp. Med., 96 (1952), S. 175—185. — 3. Keller, W. Vivel, O.: Zur Frage der klinischen und epidemiologischen Bewertung der Poliomyelitis-Komplementbindungsreaktion. Arch. Kinderheilk., 153 (1956), S. 80 bis 92. — 4. Casals, J., Olitzki, P., Sabin, A.: Development persistence and significance of type 2, Poliomyelitis complementfixing antibodies in man. J. exp. Med., 96 (1952), S. 35—53. — 5. Berger, E., Haff, L., Weiser, K.: Serologische Umgebungsuntersuchungen bei Poliomyelitis. Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 38—49. — 6. Hennessen, W.: Zur Serodiagnostik der Viruskrankheiten. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 933 bis 936. — 7. Bericht über das Bayerische Gesundheitswesen für das Jahr 1956. Bayer. Staatsministerium des Innern, München (1958). — 8. Casals, J., Olitzki, P., Anslow, R.: A specific complement fixation test for infection with poliomyelitis virus: J. exp. Med., 94 (1951), S. 123—137. — 9. Schellenberger, A.: Untersuchungen mit der Komplementbindungsreaktion zur Frage der Poliomyelitisinfektion von Klinikpersonal. Dissertation, med. Fakultät, Univ. München (1959). — 10. Von Liel, E., Schweier, P.: Die Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion bei der Poliomyelitis. Mschr. Kinderheilk., 106 (1958), S. 18—20. — 11. Hein, E.: Die Poliomyelitis in Bayern. Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 412—414. — 12. Wohlrab, R., Höpken, W., Anz, W.: Zum Stande der Durchseuchung mit Poliomyelitis im Jahre 1956/57. Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1922—1923. — 13. Anders, W.: Zur Epidemiologie der Poliomyelitis in Deutschland. Ärztl. Wschr., 11 (1956), S. 513—518. — 14. Munk,, K.: Über die Immunität gegen Poliomyelitis. Untersuchungen mit dem Neutralisationstest. Münch. med. Wschr., 47 (1957), S. 1781—1782. — 15. Koller, S.: Zur Erfolgsstatistik der Poliomyelitis-Schutzimpfungen in den Vereinigten Staaten. Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 273—276. — 16. Lennartz, H., Müller, F.: Zur Frage der stummen Feiung gegen Poliomyelitis im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 379—381. — 17. Eyer, H.: Das Problem der immunbiologischen Poliomyelitisprophylaxe. Medizinische, 6 (1956), S. 209—216. — 18. Miller, A., Kamitsuka, P.: Der Nachweis von Poliomyelitisviren in Stuhlproben von Poliomyelitispatienten und deren Haushaltsangehörigen. Amer. J. med. Sci., 231 (1956), Nr. 6. — 19. Sachtleben, P., Schellenberger, A.: Zur Frage der Poliomyelitisinfektion von Klinikpersonal. Dtsch. med. Wschr. In Vorbereitung. — 20. a) Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Darmstadt (1953). Tafel V (S. 28) und VI (S. 33). — 20. b) Koller, S.: L. c., S. 8.

Anschr. d. Verff.: Drr. med. P. Sachtleben u. A. Schellenberger, Pädiatrische Poliklinik, München 15, Pettenkoferstr. 8a.

DK 616.988.23 : 612.017

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt am Main (Direktor: Professor Dr. med. *R. Geißendörfer*)

Lokalbehandlung oberflächlicher Verbrennungen mit Andantol-Gelee

von HEINZ CONTZEN

Zusammenfassung: Bei 134 Pat. mit Brandverletzungen verschiedenen Ausmaßes wurde die Lokalbehandlung mit einem Antihistamin-Gelee (Andantol-Gelee) durchgeführt, das sich auf Grund seiner pharmakologischen und physikalischen Eigenschaften sehr gut bewährte. Die pathologisch-anatomischen Grundlagen und die pathophysiologischen Voraussetzungen einer zweckmäßigen Therapie werden kurz abgehandelt und die mit der beschriebenen Methode erzielten Ergebnisse an Hand von Farbdiapositiven demonstriert.

Summary: 134 patients suffering from burns of varying degree were subjected to local treatment with an antihistaminic jelly (andantol gelee). Thanks to its pharmacological and physical properties it has proved its excellent usefulness. The pathological-anatomical rudiments and the pathophysiological presuppositions of an adequate therapy are briefly discussed. Results obtained by this method are demonstrated by means of coloured photographs.

Résumé: 134 malades atteints de brulures de différents degrés furent soumis à un traitement local par une gelée histamin (andantol gelée) qui a donné de très bons résultats en raison de ses propriétés pharmacologiques et physiques. L'auteur traite brièvement les bases pathologico-anatomiques et les conditions pathophysiologiques d'une thérapeutique adéquate et il présente les résultats obtenus par la méthode décrite, en se servant de diapositifs.

Im Rahmen des gestellten Themas, das auf die Bedürfnisse des praktisch tätigen Arztes ausgerichtet ist, interessiert nicht die Allgemeinbehandlung der Verbrennungskrankheit. Es liegen darüber ausführliche Arbeiten vor (*Allgöwer* und *Siegrist, Geisthövel* u. a.), auf die verwiesen werden muß. Es soll lediglich unter dem Tenor „nil nocere" das Wesentliche über das lokale Geschehen bei der Verbrennung ausgesagt, daraus das Prinzip einer zweckmäßigen Behandlung abgeleitet und eine im mehrjährigen Gebrauch erprobte Behandlungsform empfohlen werden.

Grundsätzlich gehört jede **Verbrennung**, die 10% und mehr der Körperoberfläche erfaßt, in die stationäre Klinikbehandlung. Nur dort ist es möglich, den dabei zu erwartenden Allgemeinreaktionen wirksam zu begegnen. Aber auch jede Verbrennung geringerer Ausdehnung, die offensichtlich tiefere Gewebsschichten erfaßt hat (2.- und 3.gradige Verbrennungen) und die sich im Bereich von Gelenken, im Gesicht oder am Hals lokalisiert, sollte in klinische Behandlung überführt werden. Es ist meist nicht sofort möglich, tiefer reichende Gewebsschäden zu beurteilen, die eventuell operativ-plastisch versorgt werden müßten, um funktionelle (Kontrakturen) oder kosmetische Störungen zu verhindern. Das Ausmaß der Verbrennung ist von der Wärmeintensität und deren Einwirkungsdauer, weniger von der Art der Verbrennungsursache abhän-

gig. Die Ausdehnung der verbrannten Hautpartien kann mit der sog. „Neuner-Regel" nach *Wallace* leicht und schnell beurteilt werden (= Rumpf 4×9%; Beine je 2×9%; Arme je 9%; Kopf 10%. — vgl. *Geisthövel*).

Pathologisch-anatomisch entspricht das **lokale Geschehen** bei der Verbrennung dem üblichen wie beim Entzündungsvorgang: Der thermische Reiz löst eine kurzzeitige Konstriktion der oberflächlichen Gefäße, insbesondere der Kapillaren, aus, die sofort durch die Vasodilatation abgelöst wird und, als Folge erhöhter Kapillarpermeabilität, von dem Austritt eines eiweißreichen Plasmafiltrates, also von einer Ödembildung, begleitet wird (= Verbrennung 1. Grades). Bei intensiverer Wärmeeinwirkung werden die Basalzellen der Epidermis geschädigt (Protoplasmadegeneration), und das sich ausbildende interstitielle Ödem führt zur Lockerung der Verbindung zwischen Epidermis und Kutis, schafft also die Voraussetzung für die Blasenbildung (= Verbrennung 2. Grades)). Die Verbrennug 3. Grades ist durch die mehr oder weniger tiefreichende spontane Hitzekoagulation des Gewebes, auch der Gefäße, gekennzeichnet. Es sind demnach lediglich an den Rändern dieser nekrotischen Gewebsanteile die vom Gefäßsystem ausgehenden reaktiven Vorgänge zu erwarten, welche die Demarkation und Regeneration des zerstörten Gewebes einleiten.

Es ergibt sich somit, daß sich die Lokalbehandlung der 3.gradigen Verbrennung grundlegend von jener der 1.- und 2.gradigen Verbrennung unterscheidet. Ist bei eingetretener Gewebsnekrose deren Abstoßung bzw. Entfernung eine Conditio sine qua non, so gilt es, bei 1.- und 2.gradigen Verbrennungen die reaktive Entzündung, damit insbesondere die Ödembildung, zu vermindern, da diese Reaktionen den Ablauf der Ausheilungsvorgänge nur verzögern. Es muß also versucht werden, mit geeigneten Medikamenten die gestörte Kapillarpermeabilität zu bessern bzw. zu normalisieren. Das geschädigte Epithel wird vom Stratum basale der Epidermis bald ersetzt.

Der für die lokale Entzündung typische Vorgang an den Kapillaren wird biochemisch durch Ausschüttung von Histamin und histaminähnlichen Stoffen wesentlich beeinflußt (vgl. *Johne*). Die pharmakologische Wirkung von Histamin äußert sich dabei in einem Tonusverlust der Kapillaren mit extremer Weitstellung derselben, woraus eine Schädigung des Kapillarendothels resultiert. Tatsächlich konnte tierexperimentell die gefäßabdichtende Wirkung des Antihistamins (N-Dimethylamino-isopropyl-thiophenyl-pyridylamin-hydrochlorid) nachgewiesen werden *(v. Schlichtegroll)*. Dieser Effekt läßt sich therapeutisch bei der lokalen Entzündung auswerten.

Abgesehen von dem geschilderten prinzipiellen Unterschied im Hinblick auf das Ziel der Lokalbehandlung verschiedengradiger Verbrennungen muß von dem **angewandten Medikament** in jedem Fall verlangt werden, daß dadurch eine bakterielle Infektion der Wundfläche vermieden wird. Weiter ist von einer „idealen" Therapie zu fordern, daß durch diese

1. der Schmerz gelindert,
2. die Resorption und
3. die Exsudation vermindert, ferner
4. ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt und
5. die Beobachtung und Beurteilung der Wundfläche nicht verhindert wird (*Glenk, Jirzik* und *Warnecke, Koslowski* u. a.).

Jeder praktisch tätige Arzt kann bestätigen, wie selten diese selbstverständlichen Forderungen erfüllbar sind. Häufig muß zunächst, oft unter großen Schwierigkeiten, ein „Hausmittel", wie Öl, Mehl, Puder, Salbe usw., von der Brandwunde entfernt werden, um diese überhaupt inspizieren und beurteilen zu können. Die Wundreinigung ist meist mit größeren Schmerzen verbunden, als diese ursprünglich durch die Verbrennung verursacht worden sind. Nicht selten erfolgt durch das „Hausmittel" bereits eine bakterielle Infektion der Wunde.

In der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt am Main wird seit 2 Jahren die **Lokalbehandlung** oberflächlicher Verbrennungen turnusmäßig mit einem Antihistamin-Gelee durchgeführt.

Über die vorher mit einem (Sulfonamid-) Gel durchgeführte Behandlung, die damit gewonnenen Erfahrungen und erzielten Ergebnisse hat *Glenk* aus unserer Klinik 1953 berichtet und dabei die Vorteile der Gel-Behandlung herausgestellt: 1. Verminderung der Exsudation; 2. Verhütung der bakteriellen Wundinfektion und damit Verkürzung der Heildauer; 3. bequeme Anwendungsform; 4. Einsparung zusätzlicher Verbände und Übersichtlichkeit des Wundbereiches; auch können 5. durch die fehlenden Verbände alle Gelenke frühzeitig bewegt und somit häufig Kontrakturen vermieden werden.

Da nach den in letzter Zeit gewonnenen Erfahrungen eine prophylaktische Wundbehandlung mit Bakteriostatika nicht mehr zu vertreten ist (Resistenzvermehrung der Keime, mögliche Verzögerung der Wundheilung), wurde schließlich die Lokalbehandlung nach den geschilderten Überlegungen bei Verbrennungen ausschließlich mit einem Antihistamin-Gelee durchgeführt. Nach unseren Erfahrungen erscheint dafür N-Dimethylamino-isopropyl-thiophenyl-pyridylamin-hydrochlorid (= **Andantol***) besonders geeignet. Dieses Medikament, das in einer 0,75%igen Lösung in einer fettfreien Geleeform im Handel ist, zeichnet sich durch eine günstige Beeinflussung der Kapillarpermeabilität und durch einen lokalanästhetischen Effekt aus, der etwa der Hälfte der Kokainwirkung entspricht *(v. Schlichtegroll)*. Unangenehme oder schädliche Nebenwirkungen sind auch bei Behandlung größerer Wundflächen selbst bei Säuglingen nicht zu erwarten.

Technik der Wundbehandlung: Die frische Verbrennungswunde wird zunächst vom gröbsten Schmutz mechanisch gereinigt, bestehende Blasenbildungen und Gewebsfetzen sollen unter aseptischen Bedingungen abgetragen werden. Andantol-Gelee wird dann mit einem sterilen Spatel dünn auf der Wundfläche verstrichen. Das schnelltrocknende Gelee bildet bald einen festen, der Wundfläche aufliegenden Film, der die Wunde vor eindringenden Bakterien schützt. Das Trocknen und Erhärten des Filmes kann durch Föhnen beschleunigt werden.

Die Patienten gaben übereinstimmend sofortige Schmerzlinderung und baldige Schmerzfreiheit an. Dabei dürfte sich zunächst der „kühlende" Effekt des aufgetragenen Gelees auswirken, der nach 6 bis 10 Min. durch die echte lokalanästhetische Wirkung des Medikamentes abgelöst wird. Bei den meisten Fällen war es nicht notwendig, zusätzlich ein Analgetikum zu verabreichen.

Auch 3.gradige Verbrennungen werden zunächst in gleicher Weise behandelt. Wir haben gesehen, daß zweckmäßigerweise dieser Geleefilm zwar stets ausgebessert, aber vor Abschluß der Wundheilung nicht entfernt werden soll. Oberflächliche Nekrosen mumifizieren unter dem Film und bilden, wie auch die abgelöste Epidermis bei 2.gradigen Verbrennungen, mit diesem einen festen Schorf, der sich nach erfolgter Wundheilung von der Wundfläche abhebt. Dann erst sollte dieser Schorf vorsichtig und ohne Gewalt mit der Pinzette entfernt werden, um nicht frische Wundflächen zu erzeugen. Bei dem beschriebenen Vorgehen konnten wir stets feststellen, daß unter dem Schorf die Wundfläche bereits epithelialisiert war.

Wenn unter der beschriebenen, sachgemäßen Lokalbehandlung der Verbrennungswunde eine stärkere Exsudation auftritt, dann liegt entweder eine tiefer reichende Nekrose oder eine praktisch immer vor Behandlungsbeginn eingetretene Wundinfektion vor. In beiden Fällen ist die weitere lokale Gelee-Applikation zwecklos, da u. a. das Medikament fortgeschwemmt wird. Bei tiefer reichenden Nekrosen entspricht dieser Zeitpunkt dem der vorgeschrittenen Demarkation und somit auch dem der nun notwendigen operativen Abtragung der Nekrosen gegebenenfalls mit plastischer Deckung des Wundbereiches. Bei vorliegender bakterieller Wundinfektion ist ein Wundabstrich mit bakteriologischer Untersuchung desselben und Resistenzbestimmung der Keime zweckmäßig, damit eine gezielte Lokalbehandlung mit Antibiotikalösung durchgeführt werden kann. Zur Überbrückung der für die Resistenzbestimmung erforderlichen Zeit ist die lokale Behandlung mit gewebschonenden desinfizierenden Flüssigkeiten zu empfehlen. Bei ausgedehnten Verbrennungen wird in der Klinik auf den bei solchen lebensbedrohlichen Zuständen üblichen Antibiotikaschutz nicht verzichtet.

Bei der Beurteilung unserer, mit der beschriebenen Lokalbehandlung erzielten Erfolge sind wir uns bewußt, daß ein Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden hinsichtlich des Heilverlaufs und der Heildauer nicht möglich ist. Beide Kriterien sind außer von konstitutionellen Faktoren und dem All-

*) Andantol = eingetr. Warenzeichen Chemiewerk Homburg A.G.

gemeinzustand des Patienten von der Ausdehnung der Verbrennung sowohl in der Fläche als auch in der Tiefe abhängig, so daß praktisch niemals vergleichbare Verhältnisse vorliegen.

Nach den **Erfahrungen,** die wir in der Zeit vom 1. 8. 1956 bis zum 31. 7. 1958 an 134 Patienten mit Brandverletzungen verschiedenen Ausmaßes gewonnen haben, bedeutet die beschriebene Lokalbehandlung oberflächlicher Verbrennungen nach unserer Auffassung einen Fortschritt im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden. Dabei fiel uns die entzündungsabkürzende Wirkung und der deutliche lokalanästhetische Effekt von Andantol-Gelee auf. Die einfache Anwendungsweise des Medikamentes und die dabei erhaltene Übersichtlichkeit des Wundbereiches müssen besonders hervorgehoben werden. Bei vorher nicht infizierten oberflächlichen Wunden verlief deren Heilung stets störungsfrei, wobei vor allem auch das kosmetische Ergebnis voll befriedigte.

Wir haben versucht, diese naturgemäß zumeist subjektiven Eindrücke außer durch pathophysiologische Überlegungen noch durch folgende Farbdiapositive zu objektivieren:

Mit Hilfe einer Schablone wurde in 3 umschriebenen Hautfeldern durch eine einmalige UV-Bestrahlung (5 Min.-1 m-Abstand) ein Erythem (= Verbrennung 1. Grades) erzeugt. Bei Feld 1 erfolgte sofort nach Abschluß der Bestrahlung, bei Feld 2 etwa 3 Stunden nach Abschluß der Bestrahlung die einmalige Lokalbehandlung mit Andantol-Gelee. Feld 3 blieb als Kontrolle unbehandelt.

Abb. 1a zeigt den Zustand 6 Stunden nach Abschluß der Bestrahlung: In Feld 1 ist das Erythem nur angedeutet, in Feld 2 bedeutend geringer als in Feld 3 (unbehandelte Kontrolle) ausgebildet.

Abb. 1b zeigt bei gleicher Kameraeinstellung und gleichen Beleuchtungsbedingungen den Zustand 24 Stunden nach Abschluß der Bestrahlung: In Feld 1 ist ein Erythem nicht mehr zu erkennen, während in Feld 2 das Erythem im Vergleich zu Feld 3 (unbehandelte Kontrolle) deutlich geringer ausgebildet ist.

Subjektiv war im Kontrollfeld 3 für etwa 24 Stunden eine „brennende" Schmerzempfindung zu verspüren, während in Feld 1 und 2 auch bei Berührung kein Schmerz auftrat.

Abb. 2a zeigt eine frische sog. Eimer-Verbrühung, bei der das 4j. Kind rückwärts gehend mit dem Gesäß in einen, mit heißem Wasser gefüllten Eimer geriet, mit dem Eimer umstürzte und sich in der ausgelaufenen Wasserlache noch den Rücken verbrühte. Die Eltern hatten nur das Gesäß mit Mehl eingepudert, da am Rücken zunächst keine Verbrennungszeichen erkennbar waren. — Es wurde hierbei die stärker verbrühte und auch vermehrt der Infektionsgefahr ausgesetzte Gesäßpartie mit Andantol-Gelee, die Rückenpartie mit einem früher gebräuchlichen Sulfonamid-Gel behandelt.

Abb. 2b zeigt den Zustand 21 Tage nach der Verbrühung.

Abb. 3 zeigt eine ausgedehnte 2.gradige Verbrennung am Rücken und am Gesäß. Hier ist der abgelöste Schorf erkennbar, unter dem sich die Wundfläche epithelialisiert hat. Die Aufnahme wurde am 11. Tag nach dem Unfall angefertigt. (Alle Abb. befinden sich auf S. 610.)

Wie aus Abb. 1a und 1b eindeutig hervorgeht, auf Grund der geschilderten pathophysiologischen Vorgänge auch verständlich ist und durch unsere Erfahrungen bestätigt wurde, ist ein optimaler Erfolg der geschilderten Lokalbehandlung oberflächlicher Verbrennungen dann zu erwarten, wenn die Applikation des Medikamentes bald, möglichst sofort nach der erlittenen Brandverletzung, durchgeführt werden kann.

Schrifttum: Allgöwer, M. u. Siegrist, J.: „Verbrennungen". Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957). — Geisthövel, W.: Münch. med. Wschr., 98 (1956). S. 593. — Glenk, G.: Zbl. Chir., 78 (1953), S. 385. — Hein, W.: Chirurg, 28 (1957), S. 127. — Jirzik, H. u. Warnecke, K. E.: Mschr. Unfallheilk., 53 (1950), S. 353. — Johne, H. O.: Münch. med. Wschr., 93 (1951), S. 219. — Koslowski, L. u. Gregl, A:. Chirurg, 28 (1957), S. 538. — Koslowski, L.: Chirurg, 19 (1948), S. 357. — v. Schlichtegroll, A.: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 237.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Heinz Contzen, Chirurgische Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.

DK 616.5 - 001.17 - 085 Andantol-Gelee

Aus dem Sanatorium Schwarzwaldheim der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte, Schömberg, Kr. Calw
(Leitender Arzt: Dr. med. *W. Ohlig*)

Cortisonbehandlung und Lungentuberkulose

von FRITZ SCHWANDNER

Zusammenfassung: In zwei Krankheitsfällen ist eine schwere Aktivierung einer Lungen-Tbc offensichtlich durch die Cortisonbehandlung hervorgerufen, die durchgeführt wurde, obwohl bei beiden Patientinnen anamnestisch eine alte inaktive Tuberkulose festlag.

Im 1. Fall hätte den in dieser Richtung hin durchgeführten Untersuchungen unbedingt eine Rö-Untersuchung hinzugefügt werden müssen, die zur Erkennung des Lungenprozesses geführt hätte.

Im 2. Fall wurde eine Untersuchung der Lunge überhaupt nicht vorgenommen.

Es muß daher verlangt werden, daß vor jeder Cortisonbehandlung, ob sie nun ambulant oder auf den verschiedenen Fachabteilungen stationär durchgeführt wird, auf das genaueste anamnestisch wie röntgenologisch nach einer evtl. stationären inaktiven Tuberkulose gefahndet wird. Liegt eine solche Feststellung oder auch nur der Verdacht vor und ist eine Cortisonbehandlung nicht zu umgehen — und das trifft in beiden erwähnten Erkrankungsfällen zu —, so ist die Anwendung nur unter antibiotischem Schutz vorzunehmen.

Wir selbst haben hier bei asthmatischen Erkrankungen sowie ausgedehnten allergischen Infiltrationen in beiden Lungen von der Cortisonbehandlung bei gleichzeitiger Verabreichung von Antibiotika gute Erfolge gesehen, möchten aber warnen vor der kritiklosen Anwendung der Cortisone bei gleichzeitig bestehender Lungentuberkulose.

Summary: In both cases described in this article the severe activation of the pulmonary tuberculosis was obviously caused by cortisone therapy. The therapy was performed, although both female patients had an old inactive tuberculosis in their history.

In the first case the clinical examinations should have been supplemented by a radiography of the lungs which would have led to the detection of the pulmonary process.

In the second case an examination of the lungs had been omitted altogether.

The author therefore demands that before institution of cortisone therapy — no matter whether it is performed in the out-patient service or in the various specialized departments of a hospital — most careful investigations should be performed in order to trace evidence of inactive tuberculosis by the taking of a detailed case history and X-ray examination. In cases where evidence, or only suspected evidence of tuberculosis is found and where administration of cortisone is indispensable — and it proved right in both cases — cortisone should be applied only under simultaneous protection by antibiotics.

When antibiotics were given simultaneously, the author has seen favourable results in cases of asthmatic diseases as well as in extended allergic infiltrations in both lungs. He warns, however, against unwarranted application of cortisone in cases of simultaneously existing tuberculosis of the lungs.

Résumé: Dans les deux cas cités par l'auteur la grave activation de la tuberculose pulmonaire a été provoquée par le traitement à la cortisone auquel furent soumises les deux malades; bien que chez ces dernières on ait eu affaire du point de vue de l'anamnèse à une ancienne tuberculose inactive.

Dans le premier cas il eût absolument fallu adjoindre aux examens effectués dans cette direction une radiographie qui aurait permis de dépister le processus pulmonaire.

Dans le deuxième cas les poumons ne furent même pas examinés.

C'est pourquoi, avant tout traitement à la cortisone qu'il soit ambulant ou hospitalier, il faut exiger que soit effectuée une recherche minutieuse d'une tuberculose inactive éventuellement stationnaire et cela tant du point de vue radiologique que de celui de l'anamnèse. Que l'on fasse une telle constation ou qu'il y ait seulement soupçon et que l'on ne puisse éviter le traitement à la cortisone — comme dans les deux cas mentionnés dans cette étude — il ne faudra alors utiliser la cortisone qu'avec une protection antibiotique. Dans le cas d'affections asthmatiques ainsi que dans celui d'infiltrations allergiques étendues des deux poumons, nous avons nous-mêmes constaté les bons résultats obtenus avec la cortisone quand on administre simultanément des antibiotiques. Mais nous voudrions mettre en garde contre une utilisation de la cortisone, faite sans esprit critique, quand le malade est atteint en même temps de tuberculose pulmonaire.

In letzter Zeit haben die Autoren *H. D. Renovanz* und *Tiburtius, N. Horovitz* und *N. Evian* (drei Fälle, die trotz Antituberkulostatikatherapie Verschlechterung zeigten), *R. Schoen* und *H. Finke* veröffentlicht, daß durch Cortisonbehandlung Reaktivierungen bei Tuberkulose beobachtet wurden. Letztere teilten ferner mit, daß es durch Cortisonbehandlung nicht nur zum Aufflackern alter Tuberkulosen kommen kann, sondern daß auch die Gefahr von Pneumonien besteht, wie an fünf Beispielen dargetan wird, insbesondere bei älteren Leuten.

Wir selbst bekamen in letzter Zeit zwei Fälle zur stationären Aufnahme, bei denen es ebenfalls nach Cortisonbehandlung zu einer schweren Exazerbation einer Lungentuberkulose gekommen ist.

Bei dem 1. Fall handelt es sich um eine 61j. Patientin, bei der 1944 zufällig bei einer Arbeitseinsatzuntersuchung eine nicht behandlungsbedürftige Lungentuberkulose festgestellt wurde. Von da ab stand Patientin bis 1955 in Überwachung (Abb. 1, S. 610).

Im Februar 1958 erkrankte Patientin an einer rechtsseitigen Lungenentzündung und wurde deshalb antibiotisch behandelt. Nach 14 Tagen fiel die Temperatur zur Norm ab. Danach traten heftige Asthmaanfälle auf, weshalb der Hausarzt eine Cortisonbehandlung in der üblichen Dosierung einleitete, nachdem eine aktive Lungentuberkulose von ihm ausgeschlossen worden war. — Mehrere Sputumuntersuchungen waren BK negativ, auch der Auskultationsbefund ergab keinen Anhalt für eine Reaktivierung der alten Tuberkulose. Unter der Cortisonbehandlung wurden die Asthmaanfälle zunächst schwächer und hörten dann ganz auf. Ungefähr 14 Tage später Auftreten eines hartnäckigen Hustens, viel eitriger Auswurf und erneut Auftreten von Temperatur bis 39°. Es kam zu einer sehr starken Gewichtsabnahme.

Am 18. 4. 1958 wurde eine Rö-Aufnahme angefertigt, die eine ausgedehnte frische produktiv-exsudative zerstreutherdige Tuberkulose in allen Lungenabschnitten (Abb. 2, S. 610) mit großkavernösem Zerfall im rechten Oberlappen ergab (Abb. 3).

Mit diesem Befund wurde die Patientin in eine Universitätspoliklinik eingewiesen. Dort wurde sie vom 17. 4. 1958 bis 14. 5. 1958 stationär behandelt. — In dem reichlich vorhandenen eitrigen Auswurf wurden massenhaft Tuberkelbakterien nachgewiesen. Die BSG war mit 78/120 n. W. stark beschleunigt. Es bestand eine Leukozytose von 12.500 mit einer deutlichen Linksverschiebung (Bas. 1, Stab. 10, Seg. 70, Lymph. 15, Monoc. 4%).



Abb. 3: 18. 4. 1958

Die Cortisonbehandlung wurde sofort abgebrochen und eine chemotherapeutische Behandlung eingeleitet. Unter dieser Behandlung sank die Temperatur auf subfebrile Werte ab, das Allgemeinbefinden konnte jedoch nicht wesentlich gebessert werden. Gewichtszunahme von 44, 1 auf 45,4 kg.

Am 14. 5. 1958 wurde die Patientin zu uns verlegt. Bei der Aufnahme ergab sich folgender Befund:

61j., fast kachektische Patientin in sehr schlechtem Allgemeinzustand. BSG 72/113 mm n. W., Temperatur subfebril, Blutbild: Hb 88%, Ery. 4,5 Mill., F. I. 0,97; Leuko. 15 000, Stab. 7, Seg. 79, Lymph. 13, Monoc. 1% (toxische Granulation). Gewicht: 45,4 kg bei einer Größe von 160,0 cm.

Wir versuchten hier alle zur Verfügung stehenden chemotherapeutischen und antibiotischen Medikamente, die aber alle, außer Streptomycin, wegen Unverträglichkeit wieder abgesetzt werden mußten, so daß die Behandlung nur mit Streptomycin und Roborantien durchgeführt werden kann. Es kam auch hier zunächst noch zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einer weiteren Gewichtsabnahme bis 39,7 kg.

Erst ab Juli 1958 trat eine gewisse Besserung des Allgemeinzustandes ein, und seit dieser Zeit konnten wir auch wieder eine Gewichtszunahme erreichen, so daß die Pat. jetzt ein Gewicht von 42,6 kg hat. Die Temperaturen schwanken zwischen normal und subfebril. Die übrigen Ergebnisse entsprechen dem Aufnahmebefund.

Röntgenologisch konnte eine geringe Rückbildung der ausgedehnten Streuherde in beiden Lungen festgestellt werden.

Bei dem 2. Fall handelt es sich um eine 25j. Hausfrau, die seit 1955 wegen Erkrankung des Ehemannes in Überwachung des Gesundheitsamtes stand.

Die Untersuchung im Dezember 1956 ergab ganz vereinzelte kleinste, gut abgesetzte Fleckschatten im rechten Oberfeld bei sonst völlig normaler Lungenzeichnung. Es bestand keine nachweisbare aktive Lungentuberkulose.

Vom 10. 2. 1957 bis 3. 4. 1957 war Patientin wegen eines generalisierten Ekzems in einer Hautklinik und wurde dort mit Cortison behandelt. Gegen Schluß der stationären Behandlung hatte Patientin morgens etwas Husten und manchmal auch etwas Auswurf.

Am 8. 4. 1957 wurde auf dem Gesundheitsamt eine Rö-Kontrolle durchgeführt. Dabei wurde eine frische rechtsseitige Oberlappentuberkulose festgestellt.

Am 12. 4. 1957 erfolgte die stationäre Aufnahme in unserem Sanatorium. Bei der Aufnahme bestand eine frische infiltrativ-exsudative Tuberkulose des rechten Oberlappens mit kavernösem Zerfall und Atelektase eines Oberlappensegmentes sowie einzelne Streuherde im Mittelfeld (Abb. 4, S. 610).

Sputum BK positiv; BSG 28/51 mm n. W. (am 8. 4. 1957 — 53/71 mm); Temperatur normal. Blutbild: Ery. 4,31 Mill., Hb 78%, F. I. 0,9, Leuko. 7 100, Eo. 2, Stab., 4. Seg. 65, Lymph. 22, Monoc. 7%.

Größe: 158 cm — Gewicht: 63,8 kg.

Während eines über einjährigen Heilverfahrens vom 12. 4. 1957 bis 20. 5. 1958 konnte mit chemotherapeutischer und antibiotischer Behandlung ein guter Behandlungserfolg erzielt werden, so daß wir die Patientin in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen konnten, wo sie ihren Haushalt wieder versorgen kann.

Nach Rücksprache mit dem Tuberkulosefürsorgearzt war bis zur letzten Nachuntersuchung Ende 1958 weitere Stabilisierung eingetreten.

Schrifttum: Schoen, R. u. Finke, H.: Med. Klin. (1958), 15, S. 633 u. 657. — Horovitz, N. u. Evian, N.: Ftiziologia, 6 (1957), S. 440. — Renovanz, H. D. u. Tiburtius, H. F.: Ärztl. Wschr. (1957), S. 276.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. F. Schwandner, Sanatorium Schwarzwaldheim, Schömberg, Kr. Calw.

DK 616.24 - 002.5 - 036.87 - 02 : 615.361.45

TECHNIK

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Ein einfaches Gerät zur „Einhand"-Leberpunktion mit der Roholm-Nadel

von KLAUS HEINKEL

Zusammenfassung: Es wird ein einfaches Zusatzgerät zur Leberpunktion beschrieben, das eine geschulte Assistenz entbehrlich macht und eine schnelle und sichere Biopsie ermöglicht.

Summary: A simple supplementary apparatus for puncturing the liver is described. It permits of a quick and clear biopsy and renders a trained staff dispensable.

Résumé: L'auteur décrit un simple appareil supplémentaire pour pratiquer les ponctions hépatiques. Son maniement exige un interne expérimenté. Il permet de faire une biopsie rapide et sure.

Die blinde und laparoskopisch gezielte Leberpunktion ist in den letzten Jahren von vielen Forschergruppen routinemäßig angewandt worden. Zur Materialgewinnung wurden verschiedene Punktionsnadeln verwendet. Wir erwähnen die *Vim-Silverman*-Nadel, bei der eine Splitkanüle den Leberzylinder fixieren soll, damit er beim Herausziehen der Nadel nicht im Punktionsloch verbleibt. — Bei der *Roholm*-Nadel ist der Vorderrand mit drei kleinen Zähnchen versehen. Neben einer Drehung der Nadel gehört die Aspiration zur Punktionstechnik. — Die Mitteilung von *Menghini* (1) über die **Sekundenpunktion** fand großes Interesse. Neben einem besonderen Schliff des Nadelendes verwendete der Autor eine mit steriler Kochsalzlösung gefüllte Injektionsspritze zur Aspiration. Der Leberzylinder wird nach dem diagnostischen Verfahren mit der in der Spritze befindlichen Kochsalzlösung in das Fixierungsmittel gedrückt.

Wir bevorzugen zur laparoskopisch gezielten Leberpunktion die *Roholm*- und *Vim-Silverman*-Nadel. Beide Verfahren haben wir mit Erfolg angewendet; die *Roholm*-Nadel wegen ihrer einfachen Technik und der größeren Leberzylinder, vorwiegend bei voraussichtlich weichem Organ, die *Vim-Silverman*-Nadel bei zirrhotischen Veränderungen. Das Vorgehen entsprach der üblichen Technik.

Nach Lokalisation der Punktionsstelle im Laparoskop wird die Haut örtlich betäubt. Man setzt ein kleines Novocaindepot subperitoneal. Nach einer Stichinzision wird die Leberpunktionsnadel in die Bauchhöhle eingeführt. Unter Sicht des Auges sticht man nach Entfernung des Mandrins und Einsetzen der Splitkanüle bei der *Vim-Silverman*-Nadel oder nach Aufsetzen einer 30 ml Rekordspritze zur Aspiration bei der *Roholm*-Nadel 1—2 cm in die Leber ein. Es folgen die für die einzelnen Verfahren typischen Handhabungen (bei der *Vim-Silverman*-Nadel wird die Splitkanüle vorgestoßen, die Hülse darüber vorgeschoben und die Splitkanüle entfernt; bei der *Roholm*-Nadel Aspiration und leichte Drehung der Nadel sowie Zurückziehen in den freien Pneumoperitonealraum).

Mißerfolge während des Aspirationsvorganges bei der Punktion mit der *Roholm*-Nadel veranlaßten uns, ein kleines Zusatzgerät zu entwickeln. Zur sicheren und schonenden Punktion mit der *Roholm*-Nadel ist eine gute Assistenz erforderlich. Lagekorrekturen und Manipulationen mit der Nadel, die mit der Rekordspitze armiert ist, werden aber oft durch die Assistenz behindert. — Durch Verwenden unseres kleinen Gerätes in Verbindung mit der Saugapparatur, wie wir sie zur Magenbiopsie verwenden, ist eine besondere Assistenz nicht mehr erforderlich. Das kleine Zusatzgerät (Abb. 1) besteht aus zwei Normschliff-Glasteilen. Mit einem Rekordkonus wird es auf die Nadel aufgesetzt. Die abgesaugte Luft wird seitlich über ein kleines, zur Kuppe abgebogenes Röhrchen abgeführt. Wir erzielen hiermit, daß die Gewebepartikel in dem Gerät aufgefangen werden und nicht in die weitere Saugleitung gelangen. Das Gerät läßt sich gut reinigen und kann mit den üblichen Verfahren sterilisiert werden.



Abb. 1: Sauggerät 1:1,4 verkleinert.

Unsere Methode der Saugbiopsie mit der *Roholm*-Nadel ist folgende: Nach Wahl der Eingangsstelle wird in üblicher

Weise eine Anästhesie mit Novocain gesetzt. Eine kleine Stichinzision erleichtert das Einführen der Nadel mit Mandrin in den Pneumoperitonealraum. Jetzt wird der Mandrin entfernt und die Einrichtung aufgesetzt. Über ein Glashahnsystem ist die Luftleitung unterbrochen, so daß das Pneumoperitoneum erhalten bleibt. Das etwa 17 g schwere Gerät behindert die Bewegungen der Nadel durch den Endoskopiker nicht. Nach Einschalten der Motorpumpe wird der gewünschte Druck reguliert. Ist die Nadelspitze nahe der Leberoberfläche, so wird durch eine Hilfsperson der Glashahn auf Stellung „Saugen" gebracht. Jetzt muß sofort eingestochen werden, da sonst Luft aus dem Peritonealraum abgesaugt wird. Die Nadel läßt sich gut führen, nach einer leichten Drehung wird sie in das Pneumoperitoneum zurückgezogen. In diesem Moment kann Luft in die Nadel einströmen, der Gewebezylinder wird in das Auffanggerät gesaugt. — Bei sehr konsistenzvermehrten Lebern empfiehlt es sich, die Nadel etwas zurückzuziehen und in schräger Richtung erneut vorzugehen. Man schneidet so den Leberzylinder ab. In den meisten Fällen erhält man dann zwei kleinere Partikel.

Die positive Biopsie ist an dem sichtbaren Leberzylinder im Glasgerät leicht zu erkennen. Der Sog wird am Glashahn unterbrochen und die Pumpe ausgeschaltet. Die Nadel soll bis zur Blutstillung in situ verbleiben, damit erforderlichenfalls Alexan oder Thrombin aufgetropft werden kann. Der sicherste Weg, um festzustellen, ob aus der Punktionsstelle kein Blut sickert, ist die Beobachtung des Spüleffektes von Alexan oder Kochsalzlösung. Bei einer Sickerblutung wird der Blutstrom unterbrochen und die Nachblutung ist deutlich zu erkennen. Steht die Blutung, so ist kein Spüleffekt zu sehen.

Der breite Zugang zu den einzelnen Teilen des Sauggerätes (Verwendung eines 14,5 ↓ 23 Normalschliffes) erlaubt, die Gewebepartikel schonend zu entnehmen. Besitzt man mehrere Geräte, so sind die einzelnen Teile untereinander austauschbar. Unser Gerät wurde aus einer 2 ml Glasspritze mit Rekordkonusansatz und einem Normschliff 14,5 hergestellt*).

Gelegentlich konnten wir die Zusatzeinrichtung erfolgreich einsetzen, wenn der Gewebezylinder bei anderer Punktionstechnik nicht vollständig abgetrennt war und auf der Leberoberfläche lag. Bei kontinuierlichem Sog wurde der Zylinder an einem Ende aufgenommen und in das Gerät gesogen. — Die Einrichtung läßt sich auch mit anderen Punktionsnadeln anwenden, die eine Aspirationsleistung erfordern. Wir besitzen jedoch hierüber keine weitere Erfahrung.

Schrifttum: 1. Menghini, G.: Gastroenterology, 35 (1958), S. 190. — 2. Henning, N. und Baumann, W.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten, 2. Aufl. 1956, Gg. Thieme Verlag, Stuttgart. — 3. Kalk, H. und Brühl, W.: Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie, 1951, Gg. Thieme Verlag, Stuttgart. — 4. Henning, N.: Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., 10 (1950), S. 49.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. K. Heinkel, Erlangen, Med. Klin. d. Univ.

DK 616.36 - 072.5

*) Hergestellt in der Univ.-Glasbläserei Erlangen, R. Hildenbrand

LEBENSBILD

Rudolf Stahl zum 70. Geburtstag

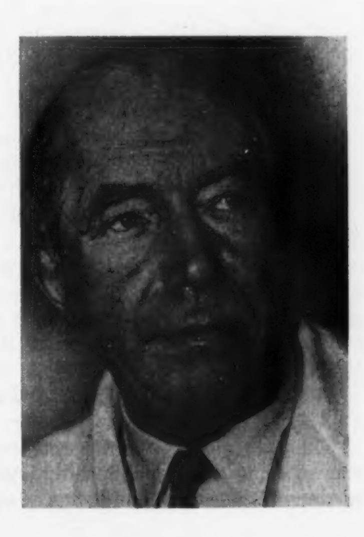
von G. A. SCHOGER

Zusammenfassung: Prof. R. Stahl ist 1889 in Breslau geboren, dort aufgewachsen und nach medizinischer Ausbildung in Breslau, Bonn, Berlin, Rostock und Hamburg als Leiter der Inn. Abteilung des Krankenhauses Bethanien in seine Vaterstadt bis 1945 zurückgekehrt. Nach dem Kriege arbeitete er in Bad Pyrmont und Braunschweig in leitenden Stellungen. Blut und Bluttransfusion waren seine hauptsächlichsten Arbeitsgebiete.

Summary: Prof. Dr. R. Stahl was born in Breslau in 1889 where he spent his youth. After his medical training in Breslau, Bonn, Berlin, Rostock, and Hamburg he returned to his hometown where he was offered a post as head-doctor of the internal department of the Krankenhaus Bethanien and where he stayed till 1945. After the war he worked in Bad Pyrmont and in Braunschweig in leading positions. His main fields of scientific work were blood and blood-transfusions.

Résumé: Le professeur R. Stahl naquit à Breslau en 1889 et y fut élevé. Après avoir fait ses études de médecine à Breslau, Bonn, Berlin, Rostock et Hambourg, il revint dans sa ville natale comme directeur du service de l'hôpital Bethanie et y resta jusqu'en 1945. Après la guerre il occupa des postes de direction à Bad Pyrmont et à Braunschweig (Brunswick). Le sang et les transfusions sanguines constituent ses spécialités.

Am 8. März 1959 feierte in körperlicher und geistiger Frische Prof. Dr. med. Rudolf Stahl in Braunschweig seinen 70. Geburtstag. Seiner an diesem Tage mit herzlichsten Wünschen zu gedenken ist seinen Schülern nicht nur eine Verpflichtung, sondern ein echtes Herzensbedürfnis. Die Verbundenheit mit seinen Mitarbeitern, deren Förderung und Ausbildung nur noch von seiner Fürsorge um seine Patienten übertroffen wurde, hat auch zu einem persönlichen Kontakt in seinem gastfreien Hause geführt, in dem in Mußestunden die Kunst regierte. — Sein Lebensweg hat ihn von Breslau, wo er 1889 geboren wurde und wo er im Jahre 1908 sein Abiturientenexamen ablegte, über viele Stationen nach Braunschweig geführt, wo er heute noch nach der Pensionierung seine Privatpraxis ausübt. Sein Studium, das er in Breslau und Bonn absolvierte, beendete er 1913 mit dem medizinischen Staatsexamen. Die Medizinalpraktikantenzeit verbrachte er an der Med. Univ.-Klinik in Breslau unter *Minkowski*, bei dem er zum Dr. med. promovierte, und an der Chirurg. Klinik der Charité unter *Bier*. Noch ehe er seine Assistentenstelle an der Med. Univ.-Klinik in



Rostock bei *Martius* antreten konnte, brach der erste Weltkrieg aus, an dem er von 1914 bis 1918 teilgenommen hat und in dem er mit dem Eisernen Kreuz I. und II. Klasse ausgezeichnet wurde. Erst 1919 konnte er seine Tätigkeit bei *Martius* aufnehmen und blieb auch bei dessen Nachfolger *H. Curschmann* bis zum Jahre 1929, zuletzt als Oberarzt der Klinik. Im Jahre 1922 habilitierte er sich mit seiner Arbeit über „Untersuchungen über Blutplättchen, Konstitutionspathologie der Plättchen und Verhalten der Thrombozyten bei verschiedenen Erkrankungen". Nachdem er vorübergehend kurze Zeit in Eppendorf bei *Brauer* und *Nonne* gearbeitet hatte, wurde er 1926 in Rostock zum a.o. Professor ernannt. Als ihm im Juni 1929 die Leitung der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien in Breslau angeboten wurde, kehrte er in seine Heimatstadt zurück. Sein Wirken bis zum Jahre 1945 wird allen, die ihn kannten, unvergessen bleiben. — Im zweiten Weltkrieg ersparte es ihm das Schicksal nicht, den Verlust eines seiner Söhne ertragen zu müssen. In der Zeit, in der Breslau zur Festung erklärt war, hat er seine ganze Arbeitskraft dem Festungslazarett als ärztlicher Direktor gewidmet. Auch nach dem Fall Breslaus blieb er in der Stadt, mit der er von Jugend auf durch viele Bande verknüpft war. Er stellte nun sein großes ärztliches Können in den Dienst eines polnischen Zivilkrankenhauses, wurde aber trotzdem im Juli 1946 ausgewiesen. Was er in Breslau an persönlichen Dingen zurücklassen mußte, ist nicht leicht zu schildern. Wer das Haus Stahl kannte, wird es ungefähr ermessen können. Viele materielle Werte sind dort zurückgeblieben. Mitgenommen aber hat er in sein neues Heim in Braunschweig den Geist, der in seinem Breslauer Haus stets lebte. Doch bis zu dem Zeitpunkt, in dem er in Braunschweig wieder Fuß fassen konnte, war noch ein weiter und unruhiger Weg. Nach der Ausweisung übernahm er zunächst das Krankenhaus in Nordholz, wurde aber bereits ein gutes halbes Jahr später ärztlicher Direktor der Landeskrankenanstalt in Bad Pyrmont, wo ihm 1500 Betten unterstanden. Hier konnte er bis zum Jahre 1948 zum Segen vieler Kranker arbeiten. In diesem Jahre wurde ihm die Stelle des ärztlichen Direktors des Städt. Krankenhauses II in Braunschweig angeboten, die er übernahm und bis zum Jahre 1954 innehatte. — Außer zahlreichen Veröffentlichungen über Fokalinfektion, Blutkrankheiten, Eigenblutbehandlung, diätetische Fragen — insgesamt etwa 90 — sollen noch seine Monographien „Über die schleichende Herzentzündung" (1923), „Die Bluttransfusion als Mittel zur therapeutischen Umstimmung" (1937), „Die Blutgruppenlehre" (1940), „Die Bluttransfusion in der inneren Medizin" (1952) und „Optimale Ernährung des Gesunden" (1952) Erwähnung finden. Besonders hervorgehoben seien auch noch die von ihm bearbeiteten Abschnitte „Diagnostische Technik" und „Therapeutische Technik" in Kottmeiers Taschenbuch der praktischen Medizin. — Innige Beziehungen hatte er stets zur Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin gehabt, deren Mitbegründer und Schriftführer er im Jahre 1924 in Rostock war.

Wenn Rudolf S t a h l die Glückwünsche zum 70. Geburtstag nachträglich erreichen, dann sei damit der Dank seiner Schüler und Patienten verbunden, denn seine ganze Persönlichkeit und Schaffenskraft widmete er stets dem Wohl der Kranken. Es möge ihm vergönnt sein, in diesem Geiste noch viele Jahre tätig zu sein.

Anschr. d. Verf.: Ob.-Reg.-Med.-Rat Dr. med. G. A. S c h o g e r , Bad Münster am Stein.

DK 92 Stahl, Rudolf

FRAGEKASTEN

Frage 64: 38j. Pat. mit klinisch gesicherter amyotrophischer Lateralsklerose. Beginn der Erscheinungen vor etwa 15 Monaten. Es erfolgte ein erhebliches Fortschreiten der Krankheitssymptome mit zunehmenden Muskelatrophien an Armen und Beinen bei ausgeprägten fibrillären Muskelzuckungen. Der Pat. wurde von einem nicht promovierten Chiropraktiker längere Zeit chiropraktisch behandelt.

Welche Therapie hat nach neuesten Forschungsergebnissen Aussicht auf eine Besserung des bedauernswerten Zustandes des Patienten bzw. verhindert eine weitere Progredienz des Leidens? Kann die chiropraktische Behandlung möglicherweise das Leiden provoziert haben?

Antwort: Die Patienten mit dieser relativ frühen, **initial myatrophischen Form der amyotrophischen Lateralsklerose** haben leider meist eine schlechte Prognose. Es kommt in der Regel schon innerhalb eines Jahres zu einer weitgehend generalisierten Muskelatrophie, die auch auf die proximalen Muskelgruppen und die Hirnnerven übergreift. Charakteristisch sind die besonders lebhaften fibrillären Zuckungen, wie Ihr Patient sie ebenfalls bietet, und die eher schlaffen Paresen mit auffallend lebhaften Sehnenreflexen. Eine Neurolues muß in jedem Falle durch Liquor- und Blutuntersuchung sicher ausgeschlossen werden.

Chiropraktische Behandlung ist bei Beteiligung der Hals- und Nackenmuskulatur gefährlich wegen der Gefahr artifizieller Luxationen. Doch ist es bei vorsichtiger Handhabung und Ausschluß eines solchen Ereignisses durch Röntgenuntersuchung der Halswirbelsäule unwahrscheinlich, daß das endogene Leiden durch die chiropraktischen Maßnahmen verschlimmert wurde.

Eine kausale Therapie gibt es für die amyotrophische Lateralsklerose ebensowenig wie für andere endogene „Systematrophien", von denen wir heute annehmen, daß sie auf der Grundlage angeborener lokaler Stoffwechseldefekte („Enzymblocks" oder dgl.) entstehen. Um so wichtiger ist aber die Vermeidung von Sekundärschäden (zusätzl. Inaktivitätsatrophien, Kontrakturen, trophische Störungen, Aspirationspneumonien bei Schluckparesen) durch sehr sorgfältige Pflege, passive Bewegungsübungen, mediko-mechanische Behandlung. Schwere Infekte und Ernährungsfehler (Mangelernährungsdystrophie) können fraglos das Leiden verschlimmern. Wir legen daher auf kalorisch ausreichende, vitamin- und eiweißreiche Nahrung, die u. U. gefüttert werden muß, größten Wert. Unspezifische Reizkörperbehandlung scheint subjektive, wenngleich vorübergehende Erfolge zeitigen zu können. Auf Atemstörungen infolge Parese der Atemmuskulatur ist zu achten. Spastische Lähmungen können durch Relaxantien (Mephenesin, Ciba Präp. 13155, BYK M_1, Akineton) symptomatisch gebessert werden.

Prof. Dr. med. Dr. phil. G. *Bodechtel*, II. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

Frage 65: Saure Serumphosphatase bei metastasierendem Prostatakarzinom: Entgegen den Angaben besonders amerikanischer Autoren fand ich bei zwei metastasierenden Prostatakarzinomen nur eine unwesentliche Erhöhung der sauren Ph. (1,1 Bodansky-Einheiten), während die alkalische Ph. auf 30—40 B. E. erhöht war. Und dies trotz sofortiger Bestimmung, um einen Aktivitätsverlust der labileren sauren Ph. zu vermeiden.

Antwort: Die **Serumphosphatase** hat sowohl in ihren Bestimmungsmethoden als auch in der Deutung Wandlung erfahren.

Die klassische — auch vom Anfragenden angewendete Methode — ist die von *Bodansky*. Ihre Einheit (BE) entspricht der Enzymmenge, die bei einem pH von 5,0 (= saure Ph.) oder

pH 8,75 (= alkalische Ph.) und 37° C aus einer 0,5%igen Na-β-glyzerophosphatlösung 1 mmg Phosphat entsprechenden Phosphor in 1 Std. abspaltet.

Von den anderen in klinischer Anwendung befindlichen Bestimmungsmethoden entsprechen 1 *Bodansky*-Einheit (BE)

2,5—3,0	*King-Armstrong*-Einheiten,
3,5	*Huggins*-Einheiten,
0,56	*Bessey*-Einheiten,
0,06	*Kay*-Einheiten.

Von den bisher bekannten Phosphatasetypen haben nur die alkalische und saure Phosphatase klinische Bedeutung erlangt. Die mit dem Lebensalter schwankenden Normalwerte der Serumphosphatase werden in BE mit 1,5—4,0 für die alkalische und mit 0,1—0,4 für die saure Ph. angegeben.

Während die in vielen Fällen erhöht gefundene alkalische Phosphatase nach *Schermuly* für das Vorliegen von Knochenmetastasen oder Lebermetastasen spricht. Niedrige Werte der alkalischen Phosphatase sind bei Mammakarzinom ungünstig. Darüber hinaus findet sich bei der Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase der Verdacht, daß es sich hier um Lebermetastasen handeln könnte *(Mendelsohn* und *Bodansky, Cabello)*.

Eine weitere Erklärung wäre für die hohen alkalischen und niedrigen sauren Phosphatasewerte eine vorherige hormonelle Therapie? Es ist bekannt, daß Östrogene bei metastasierendem Prostata-Ca eine Abnahme der sauren Phosphatasewerte hervorrufen.

Nach *Schermuly* sind leichte Kalziumerhöhungen im Serum bis zu 12,5 mmg kein Grund auf eine Hormonbehandlung zu verzichten.

Prof. Dr. med. *H. Cramer*, Berlin-Grunewald, Egerstr. 1
Dr. med. *Horn*, Strahleninstitut, Virchow-Krankenhaus

Frage 66: In welchem Prozentsatz der Fälle und in welchem Stadium lassen sich Fälle von Endarteritis obliterans durch Probeexzisionen der Kutis (Zehe) beweisen? In welchem Maße ist die Oszillographie zur Differentialdiagnose des M. Bürger zur (Media-)Sklerose (z. B. der Extremitätengefäße) verwertbar?

Antwort: Die Diagnose der Endoarteriitis obliterans aus der Haut ist im allgemeinen nicht möglich. Nur in wenigen Ausnahmefällen sind die Hautgefäße miterkrankt. In den meisten Fällen handelt es sich dann aber um eine hyperergisch-nekrotisierende Endoangiitis. Zur **Frühdiagnose der Endoangiitis obliterans** ist die Herausnahme eines größeren Gefäßes erforderlich, evtl. der Dors. ped. oder auch der Tib. ant. Wir haben das in Halle bei Fällen, in denen das Angiogramm die Einengung sicherte, häufiger getan, da der Eingriff, wie *Leriche* zuerst beobachtet hat, meist zu einer Verbesserung der örtlichen Durchblutung führt. Die frühe Herausnahme ermöglicht in den meisten Fällen eine Abgrenzung gegen die Arteriosklerosis obliterans, allerdings auch nicht in allen Fällen, da entzündliche und degenerative Veränderungen ja schon in frühen Jahren kombiniert vorkommen können.

Ein Oszillogramm spricht für Mönckebergsche Sklerose, wenn die einzelnen Ausschläge besonders groß sind. Bei der Endoangiitis Jugendlicher sind sie entweder normal oder sogar verkleinert. Das ist besonders der Fall, wenn periarterielle Verklebungen mit der Umgebung die Schwingungsfähigkeit des Systems einengen.

Prof. Dr. med. *M. Ratschow*, Darmstadt, Med. Klinik

Frage 67: Wie ist die genaue T e c h n i k d e r G r o s s c h e n P r o b e? An einer Stelle wird angegeben: Titration mit unverdünnter Hayem-Lösung, an einer anderen Stelle Hayem-Lösung zu 200 ccm H_2O; ein wesentlicher Unterschied allerdings.

Antwort: Die **Flockungsreaktion nach Gros** beruht auf der Eigenschaft des Serums, nach Zusatz von Hayemscher Lösung auszuflocken. Verwendung findet Hayem-Lösung, welche folgende Zusammensetzung besitzt: Natriumchlorid 1,0, Natriumsulfat 5,0, Quecksilberchlorid 0,5 und Aqua dest. 200,0. Zu 1 ccm Nativserum gibt man aus einer Bürette die Hayem-Lösung. Die normale Flockungsgrenze liegt bei 2,0 ccm Hayemscher Lösung. Pathologische Seren zeigen schon bei Zusatz von 1,5 ccm und weniger Hayem-Lösung deutliche Flockung, Plasmozytome sogar schon bei 0,05 ccm. Zu unterscheiden sind 1. reversible Flockung (Wiederlösung beim Schütteln), 2. bleibende Trübung und 3. irreversible Flockung. Zur Bewertung ist bereits die reversible Flockung maßgebend.

Prof. Dr. med. *W. Stich*, Oberarzt der I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

Frage 68: 39 Jahre alter Mann, unauffällige Anamnese. Ältere inaktive zirrhotische Spitzentbc. rechts. Kommt am 15. 10. 1958 erstmalig in die Sprechstunde mit Klagen über allgemeine Abgeschlagenheit und Erschöpfung. Objektiv findet sich ein Drüsenpaket in der linken oberen Schlüsselbeingrube. Blutsenkung 76/114. — Sofortige Krankenhauseinweisung mit der Diagnose: Verdacht auf M. Hodgkin. Probeexzision bestätigt diese Diagnose. Blutbild bei wiederholten Kontrollen o. B. Im Elektrophoresediagramm lediglich leichte Gamma-Globulin-Vermehrung. Bisher keine Vergrößerung von Milz, Leber oder Hilusdrüsen. Im Ekg pathologischer Erregungsablauf bei Steiltyp und Sinustachykardie.

Was kann man in diesem Stadium der Krankheit unternehmen? Genügen allgemein roborierende Maßnahmen mit Vitamingaben? Sollte irgendeine spezifische Behandlung jetzt schon stattfinden? Ist die Prognose immer noch infaust? Pat. geht z. Zt. seiner Arbeit als Feinmechaniker nach und hat außer mäßigem Nachschweißen keine Klagen.

Antwort: Auf Grund der vorstehenden Angaben handelt es sich bei dem Pat. mit größter Wahrscheinlichkeit schon um das **Stadium II der Lymphogranulomatose** (vgl. Münch. med. Wschr. 99 [1957], Nr. 33, S. 1169—1175), nämlich beginnende Streuung, aber noch relativ regionär begrenzt; praktisch also Befall von benachbarten Drüsenstationen, ohne oder mit noch geringen Allgemeinerscheinungen. Stadium I wäre der Befall einer e i n z i g e n Drüsenregion ohne erkennbare Allgemeinerscheinungen; bei dem erwähnten Pat. liegen aber offenbar doch schon Rückwirkungen vor und auch die stark beschleunigte BSR deutet auf Generalisation hin.) — Wenn auch in der Hodgkin-Behandlung heute allgemein ziemliche Zurückhaltung empfohlen wird, um die Wirksamkeit der Therapeutika nicht allzu rasch zu erschöpfen, so erscheint doch hier die Einleitung einer Röntgenbestrahlung auf die befallene Drüsenregion indiziert. Es kann sogar erwartet werden, daß parallel mit dem Rückgang der bestrahlten Lymphknoten auch an anderer Stelle die evtl. latent betroffenen Drüsen günstig mitreagieren, was gar nicht so selten beobachtet worden ist. Gewöhnlich werden jetzt hohe Strahlendosen („Tumorvernichtungsdosis") angewendet. — Eine kombinierte Behandlung Strahlen-Zytostatika ist in ihrem Wert recht umstritten; im vorliegenden Fall erscheint sie nicht ratsam; ebenso auch keine rein medikamentöse Therapie. — Die P r o g n o s e der Krankheit ist quo ad vitam, trotz teilweise sehr eindrucksvoller Remissionen (welche auch bei desperaten Zustandsbildern durch Kortikoide, besonders Prednison, oft erzielt werden können), noch immer wenig verbessert gegenüber der Ära der reinen Strahlentherapie von 1903—1943. Erwiesene echte Heilungen sind nicht bekannt. Schematische Behandlungsrichtlinien für die Hodgkinsche Krankheit können auch heute noch nicht gegeben werden; seit der o.a. Veröffentlichung ergaben sich noch keine umwälzend neuen Gesichtspunkte (wenn auch einige neue Präparate wie Endoxan und weitere Lost-Derivate sowie das dem TEM verwandte Thio-THEPA inzwischen in die Therapie eingeführt wurden). Immer noch gilt die Faustregel, daß hochwirksame Substanzen auch entsprechend starke Nebenwirkungen, insbesondere auf das Knochenmark, befürchten lassen.

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München, Wunderhornstr. 8

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Klinik der Stadt Darmstadt (Prof. Dr. med. M. *Ratschow*, F.A.C.A.)

Angiologie

von M. RATSCHOW und H. RICHTER

1. Grundlagenforschung

Welche Störungen in Blut und Gewebe, welche Faktoren, welche Schädigungen sind es, die zum progredienten Verschluß arterieller Blutgefäße führen? — Das ist Ziel und Inhalt vieler Untersuchungen zur angiologischen Grundlagenforschung. Die Wechselbeziehungen zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt spielen dabei eine große Rolle. Hierher gehören Untersuchungen von Perlick über **Blutgerinnung und Kreislauf.** Schon ein unblutiger Aderlaß, orthostatische Veränderungen, Gaben von Neuroplegika, Gabe von Purinderivaten, ja der Valsalvasche Versuch lösen vorübergehende phasische Regulationsstörungen aus, deren Kennzeichen Veränderungen in den Gerinnungstendenzen sind. Unter diesen Vorgängen wird dem sogenannten **„sludge"-Phänomen** ganz besondere Beachtung geschenkt. Es wurde zuerst von M. H. Knisely 1947 beschrieben. In früheren Referaten haben wir bereits die deutschen Arbeiten zu diesem interessanten Problem von Harders sowie von Berg, Dörken u. Harders erwähnt. Es handelt sich bekanntlich um die Ablagerung agglutinierter Blutzellen an der Gefäßwand. Besonders sorgfältige Untersuchungen und kritisch vorsichtige Rückschlüsse zu diesem Phänomen bringt jetzt eine Arbeit von Harding u. Knisely vom „Med. College of South Carolina". Die Untersucher sind Theoretiker und bringen eine große Zahl von neuen Befunden zu dieser wahrscheinlich für den Kliniker sehr wichtigen Erscheinung. Das „sludge"-Phänomen wurde bisher niemals bei gesunden Tieren oder Menschen gesehen bzw. beobachtet. Die Autoren arbeiteten mit einem horizontal eingestellten binokularen Leitz-Mikroskop, das eine 50—150-fache Vergrößerung erlaubt, und beobachteten den Blutfluß in den Gefäßen der Sklera und der Konjunktiva bei 14 gesunden Personen und 57 Gefäßkranken. Sie fanden das „sludge"-Phänomen regelmäßig im prämortalen Zustande; ferner sahen sie es bei vielen Gefäßkranken und bei Personen, die einen schweren Stress, z. B. eine Operation, erlitten hatten. Die agglutinierten Blutzellmassen zeigen dabei ein unterschiedliches Verhalten. Manchmal gleiten sie auf dem Boden der Gefäße in horizontaler Richtung entlang. Manchmal bewegen sie sich schneller als das Plasma. Kommt es in diesem Stadium zu einer leichten Kontraktion der Gefäße, entsteht ein vollständiger Stopp des Flüssigkeitsstroms. Vor allen Dingen kann man vor einer Gefäßgabel das Verharren der agglutinierten Erythrozyten beobachten. Kommt der Strom wieder in Fluß, ist das Aufbrechen der konglutinierten Massen sehr verschieden. Sogenannte „charge-aggregates" brechen in einzelnen Teilen auf, wenn sie sich durch die Arteriolen hindurchzwängen. Andere Aggregate — bezeichnet als „Basismassen" — brechen nicht auf, sondern bleiben an der Gefäßwand haften und bilden jetzt gewissermaßen ein Anlagezentrum für neue Agglutinationen. Diese Anlagerung an die Gefäßwand wird als „settling-Phänomen" bezeichnet. Es hat sicher Einfluß auf die Bildung örtlicher Thromben. Nach Ansicht von Harding u. Knisely bedeutet das „settling-Phänomen" eine neue Strömungsart des Blutes, der in Zukunft Rechnung getragen werden muß, denn keine der bisherigen Vorstellungen über die Viskosität kann die komplizierten Abläufe genügend beschreiben. An jeder Gefäßgabel, an der eine Änderung in dem Verhältnis von Blutzellen und Plasma eintritt, entwickeln sich unterschiedliche Widerstandsänderungen. Die Bedeutung der Blutzellenabsonderung vom Plasma und ihre möglichen Folgen werden vor allem am Beispiel der Lungenarterien und am Beispiel der Venenplexus an den abhängigen Körperpartien besprochen. Die Autoren werden nun alle Pharmaka untersuchen, die geeignet sind, dem „sludge"- bzw. „settling-Phänomen" entgegenzuwirken. Aus deutschen Arbeiten (Berg, Dörken u. Harders) wissen wir, daß eine Lipämie des Serums das „sludge"-Phänomen begünstigen kann. Auch an unserer Klinik haben wir uns mit dem „sludge"-Phänomen beschäftigt und die Überzeugung gewonnen, daß es für die Beurteilung des Stadiums einer arteriellen Gefäßkrankheit schon heute Bedeutung hat. Außerdem dürften Untersuchungen in dieser Richtung Befunde ergeben, welche die frühe Pathogenese arterieller Verschlußkrankheiten besser erkennen lassen. Dabei dürften auch die Untersuchungen Bargmanns zur **Differenzierung der Kapillaren** wichtig sein, die er mit dem Elektronenmikroskop durchführte. Bargmann unterscheidet heute vier verschiedene Kapillararten:

1. Kapillaren aus geschlossenem Endothel, Basalmembran und geschlossenem Zellbelag, wie sie etwa in der Lunge vorhanden sind.
2. Kapillaren des interstitiellen Bindegewebes oder des Gehirns, die aus geschlossenem Endothelrohr, Basalmembran und verästeten Perizyten bzw. Gliazellen bestehen.
3. Kapillaren aus Porenendothel und Basalmembran (in den endokrinen Organen).
4. Bisher nur in den Nierenglomerula beobachtet wurden Kapillaren aus Porenendothel, Basalmembran und Filtrationsschlitzen.

Es ist möglich, daß das „sludge"-Phänomen auch vom örtlich unterschiedlichen Bau der Kapillaren in Ausmaß und Tempo beeinflußt wird; sicher spielen Permeabilitätsfragen mit hinein und damit auch Alterungsfragen, denn Ries zeigte in neuen Versuchen, diesmal mit der Methode der Kantharidenblasen, daß die Gefäßpermeabilität sich mit dem Alter ändert, und zwar nimmt die Kapillardurchlässigkeit mit zunehmendem Alter ab. Schönbach zeigte, daß mechanische Nervenschädigungen infolge von Depolarisation der Zellgrenzflächen die elektive Permeabilität stören, was er am Kaninchenohr durch Austritt von Albuminen und Ödem konstatierte. Zu diesem Thema gehören auch Untersuchungen von Greenfield über die Beeinflussung der Blutströmung in Unterarm und Hand durch vasokonstriktorische und vasodilatatorische Reize. Montgomery zeigte, daß jede Vasodilatation im Hautorgan der Endglieder die Sauerstoffspannung erhöht. Mehr hypothetischen Charakter tragen die Rückschlüsse, die Liebau aus seinen Versuchen zieht. Er nimmt einen zweiten Fördereffekt im peripheren Gefäßsystem an, den er in dem starken Druckabfall in den Präkapillaren nachzuweisen meint, da hier eine Druckübertragung auf das Venensystem stattfindet. Seine ideenreichen Untersuchungen führte er am Augenhintergrund durch; sie sollten beachtet und nachgeprüft werden. Nach Engelhard beeinflussen auch die arteriovenösen Anastomosen durch ihre Regelung des Kapillardurchflusses die Gerinnungsfähigkeit.

Über die **Strömungsverhältnisse in den tiefen Venen beim postthrombotischen Syndrom** stellte Netzer besondere Untersuchungen an. Durch phlebographische Studien konnte er vornehmlich drei verschiedene Strömungen voneinander trennen. Bei der 1. Gruppe liegt eine thrombotische Verlegung des tiefen Venensystems vor, bei der 2. Gruppe findet sich eine unvollständige Rekanalisation, während bei der 3. Gruppe die Rekanalisation vollständig ist. Jede dieser drei Gruppen zeigte bei Blutstrommessungen mit Thermistoren und Jodipinuntersuchungen im Phlebogramm charakteristische Strömungsverhältnisse, denen für die Therapie einmal Bedeutung zukommen könnte. Für die Entstehung örtlicher Thrombosen spielt nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen von McLachlin u. Paterson die **Strömungsverlangsamung** die größte Rolle. Mc Lachlin u. Paterson untersuchten bei 100 Vollsektionen die Venen der unteren Körperhälfte mit größter Genauigkeit. Sie fanden als häufigsten Ursprungsort von Thrombosen die Beckenvenen; sie waren doppelt so häufig befallen wie die Wadenvenen. Sie stellten ferner fest, daß die örtliche Strömungsverlangsamung, vor allen Dingen die Stase in den tiefen Klappentaschen, für die Entstehung einer örtlichen Thrombose Bedeutung hat, primäre Veränderungen der Venenwände und Anomalien der Blutgerinnung sind von zweitrangiger Bedeutung. Auf Grund dieser Ergebnisse halten die Autoren eine Unterbindung der V. femoralis bei Lungenembolien für unbegründet, da die Thromben in sehr viel höheren Anteilen des Venensystems zu suchen sind. Der Anteil der Lungenembolien an den Thrombosefällen betrug nach ihrem Material 56%. Spezielle **Strömungsverhältnisse** haben wir bekanntlich **im Bereich der Hirngefäße;** hiervon handelt eine kritische Übersicht Scheinbergs mit recht eigenen Deutungen zu den verschiedenen Befunden.

2. Diagnostik

Für die Diagnostik peripherer Gefäßkrankheiten sind keine grundsätzlich neuen Methoden mitgeteilt worden. Das breite Interesse gehört nach wie vor der **Angiographie** und ihrem Ausbau. Z. Z. interessiert vor allen Dingen die zerebrale Angiographie. Das hängt damit zusammen, daß Erkrankungen im Bereich der Carotis interna und auch der Art. vertebralis doch viel häufiger sind, als wir bisher annehmen. Wir werden im klinischen Teil auf den Carotis-interna-Verschluß besonders eingehen. Die klinischen Untersuchungsmetho-

den können hier nur bis zum Verdacht führen. Die zerebrale Angiographie verlangt eine strenge Indikation, denn sie ist von Zwischenfällen mehr bedroht als die der Körperschlagadern. So sahen Aldinger, Behrend u. Möser bei 1282 zweizeitig durchgeführten Karotisangiographien 14 Zwischenfälle, von denen 13 nach der zweiten Injektion des Kontrastmittels auftraten. Bei 1151 Angiographien mit nur einer Injektion und Aufnahmen in zwei Ebenen sahen sie keine Komplikationen. Schölzel weist darauf hin, daß sich lokale Schädigungen der Nervensubstanz, wie Hemiparesen, Krämpfe oder Sehstörungen, auch bei sorgfältiger Technik und Beachtung aller Vorsichtsregeln nicht immer vermeiden lassen. Glücklicherweise waren sie meist nur flüchtiger Natur. Tarnow beobachtete vorübergehend Durchflußverzögerungen im Karotis- und Vertebralisangiogramm. Den Durchflußverzögerungen entsprachen flüchtige zerebrale Reizerscheinungen, die der Migraine cervicale sehr ähnelten.

An der Methodik der zerebralen Angiographie ist fraglos noch sehr viel zu arbeiten. Sie sollte nur in speziell dafür eingerichteten Kliniken gemacht werden und auch nur gemacht werden, wenn eine Buchtalla-Kassette zur Verfügung steht, da andernfalls ungenügende Ergebnisse die Indikation des Eingriffs von vornherein fraglich machen können.

Für die **Aortographie** setzt sich die Seldingersche Kathetermethode mehr und mehr durch. Gollmann zeigte, daß es möglich ist, von der Punktionsstelle in der Leistenbeuge eine gezielte Darstellung der A. renalis, der A. coeliaca und auch der A. lienalis zu ermöglichen. Die gezielte Darstellung bestimmter Nebenäste der Aorta gewinnt klinisch mehr und mehr an Bedeutung. Wir konnten selbst in letzter Zeit bei zwei Fällen mit ungeklärtem Hochdruck einen Verschluß der Art. renalis als Ursache des Hartwig-Goldblatt-Syndroms sicherstellen und durch operative Entfernung der durchblutungsgestörten Nieren den gesamten Symptomenkomplex zum Abklingen bringen. In der Medizinischen Gesellschaft des Ärztlichen Kreisvereins Darmstadt hat Rau über diese Fälle berichtet. Sie werden auch an anderer Stelle noch ausführlich publiziert werden.

Die Indikation für eine **Angiokardiographie** sollte doch vorsichtiger gestellt werden, als es nach den Beschreibungen mancher Autoren z. Z. erfolgt. Wir können nicht einsehen, weshalb Hartleb u. Geiler bei einem 23j. Mann mit Arteriitis pulmonalis (M. Ayerza) eine Angiokardiographie machen mußten. 13 Stunden nach dem Eingriff starb der Kranke an akutem Kreislaufversagen. Auch bei einem 31 Jahre alten Patienten mit einem Turner-Syndrom scheint uns die Aortographie nicht unbedingt indiziert zu sein. Dörr u. Koch sahen bei diesem 31j. Kranken nach dem Eingriff eine bedrohliche Lungenblutung. Die Aortographie war von der rechten A. brachialis aus retrograd vorgenommen worden. Die Autopsie ergab eine Varikose mehrerer kleiner Lungenvenen mit multiplen varikösen Ektasien, in denen Rupturaneurysmen vorlagen. Die Venolenwände im linken Unterlappen zeigten eine mukoidhyaline Verquellung. Außerdem bestand eine Medianekrosis der aufsteigenden Aorta. Die Annahme der Autoren, daß die Angiographie zu einer plötzlichen Steigerung des Pulmonalvenendrucks geführt hat, der zur Zerreißung der kleinen Lungenvenen führte, dürfte zutreffen. Der Fall verlangt erneut eine strenge Indikationsstellung für jede Aortographie.

Der Annahme von Grassberger u. Seyss, das **unregelmäßige Gefäßfüllung im Bereich der Digitalarterien** für einen Morbus Raynaud spräche, können wir uns nicht anschließen. Organische Verschlüsse aller Art im Bereich der Digitalarterien schließen einen Morbus Raynaud aus. Jedenfalls den klassischen „primären Morbus Raynaud". Im zweiten Stadium des Morbus Raynaud, bei dem regelmäßig Gefäßwandeinengungen zu finden sind, bedarf es im Hinblick auf das typische klinische Bild keiner Angiographie mehr. In den Fällen aber, in denen die Angiographie zu verlangen ist, in denen also die Diff.-Diagnose zwischen einer Angioorganopathie und einer Angioneuropathie nicht anders gestellt werden kann, sprechen organische Verschlüsse der Digitalarterien gegen einen Morbus Raynaud.

Auch zur **Phlebographie** der Gliedmaßen liegen zahlreiche neue Arbeiten vor. Eysholdt spricht sich erneut für die intraspongiöse Methode aus. Wir lieben die Methode nicht, da nicht jeder Knochen die intraspongiöse Einspritzung des Kontrastmittels verträgt, und bevorzugen die i.v. Gabe, es sei denn, daß wir die Veränderungen im Becken zu erwarten haben, dann führen wir eine **Kavographie** durch, deren Möglichkeiten sicher noch nicht erschöpft sind. Bei Karzinomen im Bereich des Beckens, auch schon beim Seminom, kann ein solches Beckenphlebogramm retroperitoneale Metastasen frühzeitig erkennen lassen. Notter u. Helander haben das vor allen Dingen auch für Seminomfälle nachgewiesen. Auch die **Lymphangiographie** und Lymphadenographie werden jetzt sehr viel ausgeführt. Über die einzelnen Methoden wird noch gestritten. Nach Prokopee u. Kolihová ist die Injektion der Kontrastmittel direkt in die Lymphknoten am geeignetsten.

Bei den vielerlei Entwicklungsmöglichkeiten, die den angiographischen Methoden noch vorbehalten sind, müssen andere Untersuchungsverfahren z. Z. an Interesse verlieren. Die **Fluoreszinmethode** ist aber für die Angiographie bedeutend, denn die Kenntnis der Kreislaufzeit bestimmt das Tempo der Serienaufnahmen. Verwendet man zwei Woodlichtlampen, ist die Bestimmung der Kreislaufzeit noch sicherer möglich, wie Donati, Guagliano u. Natali zeigten. Auch die Erfolge einer Sympathektomie lassen sich mit dieser Methode objektivieren. Sehr interessant, wenn auch methodisch schwierig, ist der Vorschlag von Meyer-Burgdorff u. Born, den Sauerstoff- und Kohlensäuredruck im peripheren Gewebe laufend zu kontrollieren. Sie legen hierfür eine subfasziale Gastasche an im Bereich des Musculus tib. ant. In dieser Gastasche kontrollieren sie den Druck von Sauerstoff und Kohlensäure mit den entsprechenden Methoden. Interessanterweise stellten sie dabei fest, daß die i.art. Behandlung mit gasförmigem Sauerstoff zu einer schlechteren Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff führen müsse, da der Sauerstoffdruck hierbei absinkt. Die Untersuchungen bedürfen aber noch der Kontrolle. Auch die von Gersmeyer, Weyland u. Spitzbarth entwickelte Methode, die Blutstromgeschwindigkeiten in den großen Gefäßen mittels Thermistoren zu messen, ist noch auf praktische Verwendbarkeit zu prüfen.

3. Klinik

Für die Klinik der peripheren Gefäßkrankheiten scheint uns das **Syndrom der Karotisinsuffizienz** großer Beachtung wert. Auf einer klinischen Konferenz sprachen sich Crevasse, Logue u. Hurst über dieses interessante Phänomen aus. Danach hat M. Fischer 1954 zuerst darauf hingewiesen, daß er bei 432 Autopsien bei genauer Kontrolle der Karotiden und ihrer Verzweigungen in 28 Fällen einen kompletten Verschluß einer oder beider Aa. carotis int. fand. Von diesen 28 Fällen hatten nur 13 das klinische typische Syndrom eines solchen Verschlusses geboten, nämlich vorübergehende Halbseitenlähmung, Schwindelerscheinungen, Sehstörungen, während 15 klinisch nicht zu diagnostizieren waren, denn sie boten fast keine Symptome. Seit dieser Arbeit ist den Karotiden mehr Aufmerksamkeit gewidmet worden, und man fand, daß vor allen Dingen bei Männern über 40 häufig ein Verschluß einer A. carotis vorliegt. Die Diagnose ist nicht schwer, wenn man an sie denkt. Zunächst fällt beim regelmäßigen Betasten im Kieferwinkel auf, daß die eine Karotis sehr viel stärker pulsiert als die andere. Auskultiert man die stärker pulsierende Karotis, hört man ein systolisches Rauschen. Palpiert man die Karotis jetzt im Bereich der gleichseitigen Tonsille, unter der das Gefäß ja unmittelbar vorbeizieht, kann man hier in vielen Fällen eine deutliche Abschwächung oder auch ein Fehlen der Pulse feststellen. Interessanterweise aber kann man in manchen Fällen von Carotis-interna-Verschluß, der, wie die bisherigen Ausführungen zeigen, selbst jenseits des Abgangs der Carotis interna und jenseits des Karotissinus einsetzt, über dem gleichseitigen Augapfel ein deutliches systolisches Schwirren auskultieren. Wir haben das Phänomen sehr eindrucksvoll bei einem 42j. Mann gefunden und diesen Kranken ebenfalls mit seinem klassischen klinischen Syndrom in der Medizinischen Gesellschaft im Februar 1959 in Darmstadt vorgestellt. Das von uns angefertigte Enzephaloangiogramm zeigte eine deutliche Stenose im Bereich der Carotis interna. Nach den bisherigen Mitteilungen in der Literatur, die ziemlich vollständig im Novemberheft der Circulation, S. 439, zusammengestellt ist, haben die meisten Kranken mit Carotis-interna-Verschluß einen normalen Blutdruck. Nur selten ist der Blutdruck erhöht. Angiitiden irgendwelcher Ursache wurden eigentlich niemals gefunden, sehr selten lag eine Lues in der Anamnese vor. Natürlich kann sich das Symptom mit anderen arteriellen Verschlüssen im Bereich des Schultergürtels kombinieren, die Diagnose kann dann recht schwierig werden. Manche amerikanische Autoren meinen, daß der Karotisverschluß überhaupt zum Aortenbogensyndrom zu stellen wäre. Es gibt aber Fälle, bei denen nur eine isolierte Stenose der Carotis interna vorliegt. Bei manchen Kranken finden sich charakteristische Veränderungen im Elektroenzephalogramm, doch sind hier meistens die mittleren Hirnarterien mit thrombosiert. Wir können an dieser Stelle nicht auf alle klinischen Einzelsymptome des interessanten Krankheitsbildes eingehen. Wir sind aber überzeugt, daß es in Zukunft häufiger diagnostiziert werden wird, nachdem der ärztliche Blick einmal darauf gelenkt wurde.

Immer wieder interessiert die Frage, wie häufig sich **Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre bei Gefäßerkrankungen** finden. Kuhn, Holldack u. Winckler fanden bei 105 Patienten mit Angioorganopathien bei 26% Magenulzera in der Anamnese. Nach Vergleichsgruppen anderer Autoren kommen sie nur in 20,7% der Fälle vor. Jedenfalls hat diese oft nachuntersuchte Frage niemals zu konstanten Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen geführt. Unter

den kasuistischen Mitteilungen finden sich interessante Einzelfälle. So sah Grosse einen tödlichen **Verschluß der Brustaorta** bei einem 21 Tage alten Jungen. Die verschließende Thrombose war vom Ductus arteriosus Botalli ausgegangen. Blume und Penzholz sahen Aneurysmen der Aorta und der Karotiden bei einem Patienten mit **Marfang-Syndrom.** Die kasuistischen Mitteilungen über das Aortenbogensyndrom bringen keine neuen Hinweise. Auch die zahlreichen Fälle über arteriovenöse Aneurysmen der verschiedensten inneren Organe haben heute kein verbindliches Interesse mehr, da es sich immer wieder um Einzelfälle handelt, die besonders diagnostiziert und gewertet sein wollen.

Immer wieder wird über das jedem Angiologen bekannte Phänomen berichtet, daß bei arteriellem Verschluß der A. fem. ein auffallend **rascher Abfluß des Kontrastmittels in die Venen** erfolgen und auch angiographisch festgehalten werden kann. Wir erwähnen, daß Päßler hierüber bereits ausführliche Mitteilungen gemacht hat. Es ist aber fraglich, wieweit man daraus auf besondere a.v. Anastomosen zwischen beiden Gefäßgruppen schließen darf. Es gibt arteriovenöse Verbindungen in jeder Höhe des Organismus. Wir können deshalb auch Pratesi, Nuti, Sciagrà u. Becucci nicht zustimmen, die auf Grund solcher Beobachtungen ein eigenes Krankheitsbild herausstellen wollen, das sie als „Hyperstomia arteriovenosa femoris" bezeichnen. Allerdings waren bei 11 ihrer Patienten die arteriellen Gefäße des Oberschenkels durchgängig. Und nur bei 15 fanden sie eine Arterienobliteration.

Sicher kommt dem vorzeitigen Abströmen des Kontrastmittels in die Venen des Oberschenkels kreislaufpathologische Bedeutung zu. Wir kennen die einzelnen Faktoren noch nicht, welche dieses abnorme Abströmen sicher begünstigen. Wir sind überzeugt, daß es ohne pathologische Verbindungen zwischen beiden Gefäßgebieten zustande kommt, wenn wir auch nicht leugnen können, daß es in einzelnen Fällen wirklich abnorme Verbindungsgefäße zwischen größeren Arterien und Venen gibt. Wir haben das einmal bei einer Operation direkt beobachten können. Auf Grund unserer Erfahrungen dürfen wir aber behaupten, daß es sich dabei um ein sehr seltenes Ereignis handelt, während der rasche Abstrom aus großen Arterien in größere Venen am Oberschenkel nicht so sehr selten erfolgt.

Die **traumatische Entstehung einer arteriovenösen Fistel** mit nachfolgendem Aneurysma im Sinus cavernosus sah Usbeck bei 2 Fällen.

Über **traumatische Arteriopathien** berichtet ferner Pattarin an Hand von 15 Fällen. Winter u. Mitarbeiter interessierten sich für Beziehungen zwischen Arteriosklerose der Carotis interna, der Koronarsklerose und dem Lebensalter. Sie untersuchten 239 Patienten im Alter von 30—89 Jahren. Bei weiblichen Personen nahmen die arteriosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße nach dem 40. Lebensjahr auffallend rasch zu, während die Koronarien früher aber mehr bei Männern befallen werden. Von den Hirngefäßen ist am stärksten die A. cerebri media befallen, jedenfalls viel stärker als die A. cerebri anterior.

Lesenswert ist die Untersuchung von Gerlach u. Jensen über **kapillare intrazerebrale Angiome.** Sie stellten die Diagnose 10mal durch Serienangiogramm; alle Kranken waren unter 40 Jahre alt und boten sonst keine Zeichen eines Gefäßleidens. Da diese Angiome sehr gut zu operieren sind, ist die frühzeitige Diagnose wünschenswert. Das klinische Bild ist von einem Hirntumor kaum zu unterscheiden.

Für **angeborene Gefäßanomalien** interessierten sich Loogen u. Rippert. Sie untersuchten 1000 Leichen und fanden 26mal eine persistierende obere Hohlvene auf der linken Seite und nur 2mal Gefäßanomalien der unteren Hohlvene.

Unter den seltenen Venenerkrankungen beschreibt Rosenauer 3 Fälle mit **Mondorscher Krankheit;** das ist eine akute Phlebitis der Vena thoraco-epigastrica. Sie kommt mehr bei Frauen vor.

Über die **Raynaudsche Krankheit** erwähnen wir nur eine Übersichtsarbeit von Goetz, die aus der Zeit stammt, als er noch in Capetown war. Goetz ist durch seine Blutdruckmessungen bei der Giraffe bekannt geworden. Er ist heute als Angiologe an der Albert-Einstein-Universität in New York tätig.

Das schwere und meist tödlich endende Krankheitsbild einer **nekrotisierenden Granulomatose** (Wegnersche Angiitis) sah Chatillon bei 3 Kranken, während Felson u. Braunstein 6 Fälle berichten. Das Bild gehört in die Gruppe der pathergischen Angiitiden und beginnt mit Ulzerationen an Nase, Gaumen, Bronchien und Lungen. Im Endstadium ist stets eine Beteiligung der Nierengefäße vorhanden. Der Tod tritt fast immer nach 4—6 Monaten ein. Interessant erscheinen uns die **vasographischen Untersuchungen,** die Braibanti **bei Kranken nach Poliomyelitis** vornahm. Überraschenderweise fand er bei ⅔ der von ihm untersuchten Fälle abnorme arteriovenöse Verbindungen vor allem im Bereich der Gliedmaßen, besonders der Handflächen und Fußsohlen. Über einen Unterschied zwischen gelähmten und nicht gelähmten Gliedern wird nicht berichtet, doch soll die Schwere der Poliomyelitis zur Zahl solcher arteriovenöser Verbindungen Beziehungen haben. Eventuelle Nachprüfungen scheinen uns angezeigt.

Als letzte der klinischen Arbeiten erwähnen wir die interessante Beobachtung von Gumrich, der in 6 Fällen nachweisen konnte, daß ein **elephantiasisartiges Ödem durch Selbststrangulation** zur Erreichung von Renten hervorgerufen wurde. Schon früher hat Reischauer bekanntlich darauf hingewiesen, wie häufig das traumatische Handrückenödem auf solche Artefakte zurückzuführen ist.

4. Therapie

Gemessen an der Zahl von Veröffentlichungen, abgelesen an der Themenwahl der verschiedenen Tagungen, hat sich das therapeutische Interesse z. Z. fast ausschließlich den Möglichkeiten der plastischen Chirurgie zugewandt. Nach den schönen Demonstrationen, die De Bakey, Houston, Bailey u. Blanco auf dem 3. Weltkongreß für Kardiologie in Brüssel 1958 über gelungenen **Gefäßersatz** machten, ist die Reihe gleicher und ähnlicher erfolgreicher Demonstrationen kaum abgerissen. Wir können hier heute nicht mehr alle Autoren erwähnen, vor allem nicht die zahlreichen amerikanischen Arbeiten. Bekannt ist, daß Rob in London ebenfalls über jahrelange ausgezeichnete Erfolge zu berichten hat. Sicher ist die letzte Entscheidung über das günstigste Material noch nicht gefallen, doch scheint es so, daß die meisten Experten sich heute der Kunststoffprothese zuwenden.

Glücklicherweise haben wir auch jetzt in Deutschland Chirurgen, die über beachtliche Erfolge berichten können. Wiederholt haben wir an dieser Stelle Heberer in Marburg erwähnt. Inzwischen hat sich auch in Frankfurt (Main) eine Arbeitsgemeinschaft gebildet, die bereits beachtliche Ergebnisse vorlegen kann. Während Ungeheuer vor allen Dingen die **Plastik der Aortengabel** vornimmt, hat Weber eine beachtliche Technik für den **Ersatz langer Oberschenkelgefäße** entwickelt. Als wir vor kurzer Zeit in der Medizinischen Gesellschaft Darmstadt die bisher zur Operation ausgewählten Fälle der letzten 3 Jahre vorstellten, waren wir doch betroffen, wie weitgehend es bei der Mehrzahl dieser Kranken zu einer wirklichen Heilung gekommen war. Wenn die Indikation richtig gestellt ist und wenn die richtige Prothese gewählt wurde, d. h. ihre Durchmesser richtig gewählt wurden, hat es den Anschein, daß Rethrombosierungen immer seltener werden und man bei diesen Kranken wirklich von einer Heilung sprechen darf.

Für den Erfolg ist nach wie vor die Indikationsstellung entscheidend. Wir können deshalb unsere Diagnostik nicht subtil genug entwickeln. So kommen Kranke mit dem peripheren Verschlußtyp für plastische Operationen z. Z. nicht in Frage, denn das Lumen dieser Schlagadern bietet keine Voraussetzungen für Ansatz der Prothese. Beim Oberschenkeltyp ist mit Vorsicht auszuwählen, während sich bei den Verschlüssen der Beckenarterien am leichtesten gute Ergebnisse erzielen lassen, vorausgesetzt, daß die peripheren Bahnen noch durchgängig sind. Inzwischen haben De Bakey, Morris, Jordan u. Cooley auch über gute **Transplantationen großer Arterien des Schultergürtels** berichtet. Die A. brachiocephalica wurde mit Erfolg transplantiert, ebenso die A. carotis. Rob gelang der By-Pass bei der Carotis int. Im Bereich der größeren Schultergefäße, besonders der A. subclavia, kann auch eine Endarteriektomie erfolgreich sein.

Mit diesen Operationen an den großen Gefäßen entwickeln sich weiterhin **Methoden zur chirurgischen Behandlung der Angina pectoris.** Nachdem die Unterbindung der Mammaria int. bei mindestens 50% der Kranken ein völliges Aufhören der Beschwerden herbeiführt, sind nach den Arbeiten von Mazel (Chicago) noch bessere Erfolge zu erwarten, wenn man die Unterbindung der Mammaria int. mit der „Kardiopexie" verbindet. Die Kardiopexie macht Mazel durch Puderung des Epikards mit Talkum, d. h. er ruft eine Epikarditis hervor. Aus den Entzündungsbereichen des Epikards dringen anscheinend vaskuläre Proliferationen in die Herzmuskulatur vor. Mazel erzielte Anfallsfreiheit bei 70% der von ihm Behandelten. Nach eigenen Erfahrungen können wir die guten Ergebnisse mit der Mammaria int.-Unterbindung bestätigen. Auch wir haben bei mehr als 50% der behandelten Patienten Anfallsfreiheit erlebt. Wir können aber im Gegensatz zu italienischen und amerikanischen Autoren vorläufig nicht behaupten, daß die Wirkungsweise des Eingriffs geklärt wäre. Sie erscheint uns nach wie vor vollkommen ungeklärt.

Auch venöse Erkrankungen können durch operatives Vorgehen erfolgreich behandelt werden. So berichtet G. Bauer, daß er bei 800 Kranken mit **Klappeninsuffizienz der Femoralvenen,** die etwa bei 400 infolge tiefer Thrombosen eintrat, gute Ergebnisse erzielte,

indem er 523mal die **Ligatur und Resektion der V. popl.** vornahm. Nach 3 Jahren waren 77% der Kranken ohne wesentliche Beschwerden. Nach 6 Jahren waren es noch 73,4% und nach 9 Jahren noch 70%. Wenn es zu Rezidiven kam, traten diese meistens innerhalb des 1. oder 2. Jahres auf. Auch Mairano unterbrach bei 64 Fällen mit Thrombosen den tiefen Venenkreislauf und gibt ebenfalls bei 65—70% Rückgang der Ödeme, Abheilung der Ulzera und Besserung der Beschwerden an. Über die üblichen Erfolgsberichte bei verschiedenen Sympathektomien wollen wir hier nicht berichten. Es hat sich an den Ergebnissen nichts Wesentliches geändert. Mehr und mehr setzt sich die von uns immer vertretene Ansicht durch, daß das Haupterfolgsgebiet der periphere Verschlußtyp ist, der nicht selten der Winiwarter-Buergerschen Endoangiitis obliterans entspricht.

Von den konservativen Verfahren hat sich die **Unterkühlung und Vereisungsbehandlung bei peripherer Gangrän** weiter durchgesetzt. Die Behandlung wurde zuerst von Saegesser inauguriert, dann aber vor allen Dingen von Remé ausgeführt. Bei 150 Patienten dieser Art konnte er durch die kombinierte Eisbehandlung und gleichzeitige Gabe von i. art. Sauerstoff die Amputationsquote von 54,5% auf 35,7% senken. Auch uns erscheint bei drohenden Nekrosen die Unterkühlungsbehandlung, die wir gleichzeitig mit einer Saug-Druck-Behandlung kombinieren, vorteilhaft zu sein. Die i.art. Behandlung ist in vielen Fällen am günstigsten mit einem Katheter durchzuführen. Dotter u. Smith empfehlen Polyaethylenschläuche, die ohne Beschwerden und ohne Gefahr für das Gefäß lange Zeit intravasal liegenbleiben können. Wir raten aber, bei Einlage von Dauerkathetern in periphere Venen und Arterien zurückhaltend zu sein. Nicht jedes Gefäß nimmt den Eingriff reaktionslos hin.

Auffallend ist die Mitteilung von Corelli, der 32 Fälle mit **Endoangiitis** jugendlicher Personen mit **Malaria** behandelte. Er gab diesen Kranken 30 bis 100 ccm Blut von Malariakranken i.v. Nach einigen Fieberanfällen waren die Schmerzen beseitigt und die Zirkulation stellte sich wieder her. Corelli behauptet, daß es sich um eine spezifische Behandlung handele, da die frühere Fiebertherapie, die ja alle Angiologen angewendet haben, solche Erfolge niemals hätte erzielen können. Da seine Ergebnisse auch von anderen Kliniken bestätigt werden, scheint es angezeigt, daß entsprechend eingerichtete Kliniken diesen therapeutischen Vorschlag nachprüfen.

Wie zu erwarten, erschienen auch im letzten Halbjahr Arbeiten zur **Antikoagulantien-Therapie.** Diese Therapie ist absolut indiziert bei arteriellen Embolien und frischen arteriellen Thrombosen. Über gute Ergebnisse berichten Karges u. Wright. Die zahlreichen Einzelmitteilungen über diese und jene Präparate, die in den einzelnen Fällen wirksam waren, haben beim augenblicklichen Stand der pharmakologischen Therapie für die arteriellen Durchblutungsstörungen keine Bedeutung.

Die ebenfalls in ihrem Wert noch immer umstrittene **synkardiale Massage** erfährt durch eine sehr kritische Arbeit von Widmer u. Staub eine neue Stütze. Widmer findet, daß die angewandten Druckstöße in ihrer Höhe den diastolischen Blutdruck erreichen müssen und eine Dauer von 1/4 der Pulsperiode haben sollen, dann kommt es aber auch sicher zu quantitativen Veränderungen im Sphygmogramm. Widmer zeigte, daß bei unverändertem Venendruck der Arteriendruck deutlich ansteigt und sich das arteriovenöse Druckgefälle erhöht. Oberhalb der Grenzwerte sind die mittleren Sphygmogrammamplituden, die Exkursionen der Arterienwand und die Venendruckwerte dem Impulsbetrag proportional. Jedenfalls erscheint uns die synkardiale Massage auf Grund dieser Untersuchungen doch immerhin besser begründet zu sein als die Erfolge, die Forno, Montgomery u. Horwitz mit dem **Schwingbett** erzielt haben wollen. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung von Sanders Schaukelbett. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß bei den starken Schwingungen dieses Apparates Änderungen der Hauttemperatur und auch Änderungen der Sauerstoffspannungen im Zehenbereich gemessen wurden. Die Neigung des Bettes soll optimal 20° betragen, die Hängedauer 5 Minuten.

Zum Schluß erwähnen wir eine kleine Arbeit von Dembowski u. Bette, welche die **physikalischen Behandlungsmethoden** in spezieller Ausrichtung für die Praxis übersichtlich zusammenstellt.

Vielleicht ist es für den an der Angiologie Interessierten noch wissenswert, daß unter der Initiative des American College of Angiology ein Internationales Colleg of Angiology gegründet wurde, das mit der Union Internationale d'Angéiologie in enger Zusammenarbeit die angiologische Forschung und Klinik im Weltmaßstab verbinden will. Die erste Weltkonferenz für Angiologie findet im Juni 1959 in Atlantic City statt. Es ist beabsichtigt, die 2. Weltkonferenz für Angiologie 1960 nach Darmstadt zu geben.

Schrifttum: Aldinger, E. P., Behrend, C. M. u. Möser, K. H.: Medizinische (1958), S. 1948—1949. — De Bakey, M. E.: IIIrd World Congress of Cardiology, Brüssel, 14.—21. 9. 1958, Kongreßbericht, S. 231—233 u. 261—262. — De Bakey, M. E., Morris, jr., G. C., Jordan, jr., G. L. u. Cooley, D. A.: J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 998. — Bailey, Ch. P., Morse, D. P. u. Blanco, G.: IIIrd World Congress of Cardiology, Brüssel, 14.—21. 9. 1958, Kongreßbericht, S. 57—60. — Bargmann, W.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 1704—1710. — Bauer, G.: Medizinische (1958), S. 1296 bis 1304. — Blume, H. u. Penzholz, H.: Nervenarzt, 29 (1958), S. 357—363. — Braibanti, T.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 277—280. — Chatillon, J., Rutishauer, E. u. Morard, J. Cl.: Rev. frç. clin. biol., 1 (1956), S. 418—434. — Corelli, F.: Minerva med., Torino, 49 (1958), S. 2685—2696. — Crevasse, L. E., Logue, R. B. u. Hurst, J. W.: Circulation, Baltimore, 18 (1958), 5, S. 924—934. — Dembowski, U. u. Bette, L.: Krankengymnastik (1958), H. 8. — Doerr, W. u. Koch, H.: Arch. Kreisl.-Forsch., 29 (1958), S. 1—31. — Donati, G. S., Guagliano, G. u. Natale, F.: Acta neuroveg., Wien, 16 (1957), S. 411—416. — Dotter, Ch. T. u. Smith, J. R.: Circulation, Baltimore, 18 (1958), S. 640—643. — Engelhard, A.: Medizinische (1958), S. 914—918. — Eysholdt, K. G.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 269—277. — Felson, B. u. Braunstein, H.: Radiology, New York, 70 (1958), S. 326—334. — Fisher, M.: Arch. Neurol. Psychiat., London, 72 (1954), S. 187. — Forno, C., Montgomery, H. u. Horwitz, O.: Circulation, Baltimore, 17 (1958), S. 277—283. — Gerlach, J. u. Jensen, H. P.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 977—988. — Gersmeyer, E. F.: Weyland, H. u. Spitzbarth, H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 872—874. — Goetz, R. H.: Medicine, S. Afr. (1957), S. 131—149. — Gollmann, G.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 383—396. — Gollmann, G.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 281—284. — Grassberger, A. u. Seyss, R.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 773—777. — Greenfield, A. D. M.: Amer. J. Med., 23 (1957), S. 675—863. — Grosse, H.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 983—985. — Gumrich, H.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1809—1811. — Harding, F. u. Knisely, M. H.: Angiology, Baltimore, 9 (1958), S. 317—341. — Hartleb, O. u. Geiler, G.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 1010—1019. — Karges, O.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 707—708. — Kuhn, E., Holldack, K. u. Winckler, H.: Cardiologia, Basel, 31 (1957), S. 567—571. — Liebau, G.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 385—393. — Loogen, F. u. Rippert, R.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 677—690. — Loogen, F. u. Wetzels, E.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 1061—1068. — Mairano, M.: Folia angiologica, Turin, 5 (1958), S. 51—56. — Mazel, M. S.: Angiology, Baltimore, 9 (1958), S. 353—365. — Mc Lachlin, J. u. Paterson, J. C.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 645—650. — Meyer-Burgdorff, G. u. Born, D.: Klin. Wschr. (1958), S. 287—291. — Montgomery, H.: Amer. J. Med., 23 (1957), S. 697—703. — Netzer, C. O.: Zbl. Chir., 83 (1958), S. 1698—1706. — Notter, G. u. Helander, C. G.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 409—417. — Pattarin, L.: Folia angiologica, Mailand, 4 (1957), S. 469—476. — Perlick, E.: Dtsch. Arch. klin. Med., 205 (1958), S. 118—130. — Pratesi, F., Nuti, A.; Sciagrà, A. u. Becucci, V.: Riv. crit. clin. Med., Firenze, 57 (1957), S. 415—449. — Prokopee, J. u. Kolihová, E.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 417—424. — Remé, R.: Zbl. Chir., 83 (1958), S. 534—541. — Ries, W.: Cesra-Säule, 3/4 (1958), S. 12—15. — Rob, C. u. Wheeler, E. B.: Brit. Med. J., 2 (1957), S. 264. — Rosenauer, F: Medizinische (1958), S. 308—310. — Scheinberg, P.: Ann. Int. Med., Lancaster, 48 (1958), S. 1001—1016. — Schölzel, P.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 659—670. — Schönbach, G.: Acta neuroveg., Wien, 17 (1958), S. 18 bis 39. — Seyss, R.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 447—449. — Tarnow, G.: Fortschr. Röntgenstr., 89 (1958), S. 671—681. — Usbeck, W.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 1053 bis 1058. — Widmer, L. K. u. Staub, H.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 773—781. — Winter, M. D., Sayre, G. P., Millikan, C. H. u. Barker, N. W.: Circulation, Baltimore, 18 (1958), S. 7—18. — Wright, I. S.: Amer. J. Med., 23 (1957), S. 704—712.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. M. Ratschow u. Dr. med. H. Richter, Medizinische Klinik, Darmstadt.

Aus der Med. Poliklinik zu Köln (Leiter: Prof. Dr. med. *H. Schulten*)

Blut und Blutkrankheiten

von WALTHER PRIBILLA

Der **Eisenstoffwechsel beim Infekt** wurde von Heilmeyer, Keiderling u. Wöhler mit modernen Methoden eingehend untersucht. Dabei kamen diese Autoren zu dem Ergebnis, daß beim Infekt nicht nur das Serumeisen gesetzmäßig absinkt, sondern gleichzeitig die Abwanderung des Eisens aus der Blutbahn beschleunigt ist und der Gesamteisenumsatz ansteigt. Gleichzeitig setzt eine verstärkte Resorption von Eisen aus dem Magen-Darmkanal ein, während der Eiseneinbau in die erythropoetischen Zellen vermindert und der Erythrozytenabbau gesteigert sind. Das durch diese Vorgänge frei werdende Eisen wird im RES vorzugsweise in Form von Hämosiderin gespeichert. Um die Bedeutung dieses Vorganges aufzuklären, wurden zahlreiche Tierversuche durchgeführt. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sprechen dafür, daß das abgelagerte Eisen eine Entgiftung der bei diesen Versuchen verwandten Toxine bewirkt. Dieser unspezifische Entgiftungsmechanismus bleibt offenbar so lange wirksam, bis spezifische Entgiftungsfunktionen, die zur Immunität führen, ihre Tätigkeit aufgenommen haben. Über Einzelheiten der bei diesen Versuchen u. a. angewandten Isotopenmethoden, die es erlauben, den **Plasmaeisenumsatz**, die Größe und — durch Messung an der Körperoberfläche — auch den Ort der **Erythrozytenproduktion** zu bestimmen, berichtete Keiderling. Radioaktives Eisen eignet sich auch — wie etwa die Untersuchungen von Bothwell u. Mitarb., Pirzio-Biroli u. Mitarb. u. a. erkennen lassen — gut, um bei Mensch und Tier Fragen der **Eisenresorption** unter verschiedenen Versuchsbedingungen zu bearbeiten. Dabei zeigte es sich, daß die Resorption sowohl durch die Größe der im Körper vorhandenen Eisenvorräte wie auch durch die erythropoetische Produktionsrate beeinflußt wird. Wie diese Resorptionsvorgänge gesteuert werden, ist noch nicht ganz klar. So steigt der Eisenverbrauch des Knochenmarks schon 24 Stunden nach einem Aderlaß an, während die Resorptionssteigerung aus dem Darm erst einige Tage später eintritt. Bei der Hämochromatose ist dagegen — auch unabhängig von einer Aderlaßbehandlung — immer eine gesteigerte Eisenresorption nachweisbar. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Nahrungsmitteln und radioaktivem Eisen war die Eisenresorption niedriger als bei Gabe von Eisen allein. Dieser Unterschied konnte durch zusätzliche Verabreichung von Vitamin-C in großen Dosen (500—1000 mg) ausgeglichen werden. Auch für sonstige **experimentelle Arbeiten auf dem**

Gebiet des Eisenstoffwechsels ist radioaktives Eisen unentbehrlich geworden. So fanden Bothwell, Pribilla, Mebust u. Finch bei trächtigen Kaninchen, daß mit zunehmendem Alter und Gewicht der Föten ein immer größer werdender Anteil (bis 90%) des dem Muttertier intravenös injizierten radioaktiven Eisens auf die Föten überging, obschon das Serumeisen der Föten höher ist als das mütterliche Serumeisen. Da bei Injektion des Eisens in die Gefäße der Nabelschnur kein radioaktives Eisen im mütterlichen Kreislauf auftrat, sprechen diese Befunde für eine aktive Rolle der Plazenta beim Eisenaustausch zwischen Mutter und Föt. Austoni u. Mitarb. konnten bei Untersuchungen des Eisenstoffwechsels normaler und thyreodektomierter bzw. thyreostisch behandelter Ratten bei den behandelten Tieren eine verminderte Hämoglobinbildung feststellen, wobei gleichzeitig in Milz und Leber der Eisengehalt anstieg. Nach den Ergebnissen von Korst u. Bethell fördert Kobalt bei Ratten den Einbau von radioaktivem Eisen in die Erythrozyten. Belcher u. Mitarb. untersuchten mit der Isotopentechnik das Verhalten der Erythropoese bei röntgenbestrahlten Ratten.

Einen neuen Fall (22j. Mann) von **essentieller Lungenhämosiderose** sah Iwanov. Diese Krankheit, von der bisher etwa 70 Fälle publiziert wurden, wird in den letzten Jahren in zunehmendem Maße auch schon intra vitam erkannt. Das klinische Bild wird bestimmt durch eine zunehmende Eisenmangelanämie, mehr oder weniger starke Hämoptysen und krisenhafte Verschlechterungen mit Atemnot, Tachykardie und Fieber. Die röntgenologisch darstellbaren entweder miliaren oder unterschiedlich angeordneten herdförmigen Infiltrate betreffen hauptsächlich die mittleren und unteren Lungenabschnitte. Sie können an ein Boecksches Sarkoid, eine Silikose o. ä. erinnern. Im Sputum lassen sich leicht hämosiderinbeladene Zellen nachweisen. Der Autor ist der Ansicht, daß die Lungenhämosiderose Folge einer allergischen Schädigung der Lungengefäße ist, wobei im eigenen Fall als sensibilisierende Ursache eine Moniliainfektion angeschuldigt werden könnte. Über das Vorkommen von Autoantikörpern wurde bei verschiedenen Fällen von Lungenhämosiderose berichtet. Die oft günstige — meist allerdings vorübergehende — Wirkung der Splenektomie und der gute — ebenfalls nur temporäre — Effekt einer Cortison-Behandlung könnte ebenfalls für eine Beteiligung allergischer Vorgänge beim Zustandekommen des Krankheitsbildes sprechen. Im eigenen Fall ergaben sich darüber hinaus Hinweise auf eine leichte Störung der Nebennierenfunktion. Auch Zollinger u. Hegglin kamen auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen und der eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchung eines Falles (33j. Mann), der gleichzeitig eine Beteiligung der Haut und der Gelenke im Sinne einer Purpura Schoenlein-Henoch und eine Herdnephritis aufwies, zu der Auffassung, daß die Lungenblutungen als entzündlich-allergische Kapillarschäden anzusehen sind.

Eine kurze Übersicht über die **Hämochromatose** brachte Lange. Die wichtigsten Symptome dieser ätiologisch noch unklaren, aber keineswegs extrem seltenen Krankheit sind Melanodermie, Hepato- und meist auch Splenomegalie, Diabetes mellitus, kardiale und endokrine Störungen. Die „Revue du praticien" widmete der Hämochromatose ein ganzes Heft, worin Schapira u. Dreyfus in einer einleitenden Arbeit über den **Eisenstoffwechsel** berichteten und Darnis eine ausführliche **Darstellung des Krankheitsbildes** gab, wobei er auch auf die nach Familienuntersuchungen wahrscheinliche Heredität der idiopathischen Hämochromatose hinwies. Zur Sicherung der Diagnose ist der Nachweis der **Serumeisenerhöhung** und der weitgehenden oder auch vollständigen Sättigung der **Serumeisenbindungskapazität** nach Warter u. Weill von ganz besonderem Wert. Von den anatomischen Methoden ist nach Mirouze der Nachweis der **Eisenablagerung im bioptisch gewonnenen Lebergewebe** weit zuverlässiger als etwa der Eisennachweis im Sternalpunktat, der Haut, in der Magenschleimhaut o. ä. Die exogen bedingten — meist nach vielen Transfusionen auftretenden — Hämochromatoseformen wurden von Payan u. Muratore besprochen. Die Diskussion über die pathogenetische Deutung dieser Fälle, die sich — wie es auch der Fall von Hughes u. Truelove zeigt — meist histologisch von der idiopathischen Hämochromatose unterscheiden lassen, ist z. Z. noch nicht abgeschlossen. Einen sehr wesentlichen Beitrag zu der Frage, ob **Eisenablagerungen zirrhogen** wirken können, wurde von Brown u. Mitarb. (aus der Klinik von *Moore)* geliefert: Hunde, die Eisen entweder als Eisensaccharat oder als Blut erhalten hatten (0,5—1,0 Eisen/kg Körpergewicht) zeigten nach 4—7 Jahren trotz einer erheblichen Eisenablagerung in den Geweben keine Leberzirrhose oder Pankreasfibrose. Während der Beobachtungszeit blieb die Leberfunktion ungestört, und es trat kein Diabetes auf. Alle Tiere waren allerdings erblindet. Shanbrom u. Zheutlin sahen bei 4 Patienten mit **transfusionsbedingter Organhämosiderose** bei der Röntgenuntersuchung einen besonders intensiven Milzschatten, eine Erscheinung, die sie als Folge der Eisenablagerung in diesem Organ auffassen. Von Interesse ist die Angabe von Marble u. Steinke, daß sich unter den seit 1922 beobachteten 50 000 **Diabetikern** der Joslin-Klinik nur 42 **Hämochromatose**-Fälle befanden, wovon nur 3 Frauen waren. Der tägliche Insulinbedarf dieser Patienten betrug im Mittel 60 Einheiten. Von allen therapeutischen Maßnahmen, die von Girard besprochen wurden, ist — was auch unseren Erfahrungen entspricht — die **Aderlaß-Behandlung** die wirkungsvollste. Kalk u. Mitarb. konnten bei 11 Fällen eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens und des Körpergewichtes mit Rückgang der Hautpigmentierung und z. T. auch mit Besserung der Stoffwechsellage beobachten. MacGregor u. Ramsey empfahlen zur Überwachung der Aderlaß-Behandlung eine laufende Kontrolle des Serumeisens und der Serumeisenbindungskapazität. Sinkt das Serumeisen ab und wird die ungesättigte Serumeisenbindungskapazität größer, dann sollte die Aderlaß-Behandlung unterbrochen werden, da sonst eine Anämie auftritt. Während bei Beginn der Behandlung häufige Aderlässe nötig sind, genügt es später, etwa 4mal jährlich Blut abzunehmen, um den Patienten in einem befriedigenden Zustand zu halten. Die Beziehungen bzw. Unterschiede zwischen der Melanodermieporphyrie und der Hämochromatose diskutierte J. Brugsch.

Unter der Bezeichnung **„hereditäre Leptozytenanämie bei Männern mit Hämochromatose"** beschrieben Lukl u. Mitarb. bei mehreren Mitgliedern einer Familie eine sich nur bei Männern manifestierende, durch Frauen übertragene pathologisch-anatomisch der Hämochromatose und hämatologisch der Thalassämie nahestehende Krankheit. Eine Hepatosplenomegalie war z. T. schon im Kindesalter vorhanden. Die eisenrefraktäre Anämie war hypochrom mit zahlreichen „Target cells" im Ausstrich. Die osmotische Erythrozytenresistenz war erhöht. Es bestand eine Hypersiderämie. Die Patienten hatten keinen Diabetes und nur z. T. eine besondere Pigmentierung. Einen offenbar ganz ähnlichen Fall beschrieben Debray u. Conte in Frankreich.

Auf Grund der Untersuchung von zahlreichen Leberpunktaten der Kalkschen Klinik machten Wepler u. Opitz darauf aufmerksam, daß bei der **Hepatitis epidemica** — besonders bei subakuten und subchronischen Stadien — in örtlichem Zusammenhang mit verstreuten Nekroseherden eine diffuse **Eisenablagerung** vorkommt. Dieses nach völligem Abbau der durch die Hepatitis zerstörten Leberparenchymzellen wieder verschwindende Eisen stellt nach Ansicht der Autoren eine Phanerose des in der Leberzelle normalerweise vorhandenen Ferritins dar und hat keine Beziehung zu dem bei der Hepatitis erhöhten Serumeisen. Auf die differentialdiagnostische Bedeutung der **Serumeisenbestimmung** bei Ikterischen wurde von Kautzsch sowie Gisinger hingewiesen. Nach ihren Untersuchungen spricht ein erhöhtes Serumeisen für eine Hepatitis und gegen einen Verschlußikterus. Keiderling fand im Tierversuch einen erhöhten Serumeisenwert bei Schädigung des retikuloendothelialen Gewebsanteiles der Leber und eine Verminderung bei Schädigung des epithelialen Parenchymanteiles. Der **Eisengehalt der Kopfhaare** war nach Schmidt bei chronischer Hepatitis, Pigmentzirrhose und atrophischer Leberzirrhose normal (1—7 mg%). Rote Haare von Normalpersonen enthielten wenig Eisen.

Die **Ursachen kindlicher Eisenmangelanämien** untersuchte Woodruff an 272 Fällen. Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (unter 3000 g) bzw. Zwillinge und Frühgeburten waren besonders häufig anämisch. Männliche Kinder waren stärker betroffen. Die erstgeborenen Kinder waren weniger gefährdet als die folgenden Geschwister. Daß ein schwerer **mütterlicher Eisenmangel** zu einer mangelhaften Eisenversorgung des Föten führt, geht aus Untersuchungen von Göltner hervor. Bei vermindertem mütterlichem Serumeisen enthielt die Plazenta weniger Hämosiderin als das normalerweise der Fall ist. Das kindliche Serumeisen wird dadurch nicht beeinflußt. Je niedriger der Serumeisenwert der Mutter war, um so niedriger war das Eisendepot in den fötalen Lebern. Die **Eisenverarmung, die bei Blutspendern** auftreten kann und auf die an dieser Stelle schon wiederholt hingewiesen wurde, wurde neuerdings von Hagberg u. Mitarb. untersucht. Bei Spendern, die 5—6mal 350 ccm im Jahr gespendet hatten, entwickelte sich eine Sideropenie, die daran erkennbar war, daß das Serumeisen absank, während gleichzeitig die Serumeisenbindungskapazität anstieg. Ähnlich waren die Ergebnisse von Heisto u. Foss, die eine Eisenverabreichung an alle Spender empfehlen. Die in der **Gravidität** auftretenden lästigen **Wadenkrämpfe** sind nach Witt u. Köppen häufig mit einer Anämie vergesellschaftet. Beide Erscheinungen lassen sich oft durch eine konsequente orale Eisenbehandlung beseitigen. Der ausgezeichnete therapeutische Effekt der oralen **Eisenbehandlung bei der hypochromen Graviditätsanämie** geht auch aus den Arbeiten von Kerr u. Davidson her-

vor. Bemerkenswerterweise konnten diese Autoren unter Verwendung von Plazebos feststellen, daß die Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanals bei Verwendung von Eisensulfat und Eisenglukonat nicht häufiger waren als bei der Einnahme von eisenfreien Plazebos. Auf einen Fall von **sideropenischer Dysphagie** (ohne Anämie) wurde von Bothwell u. Thomas hingewiesen. In diesem Zusammenhang interessieren die Untersuchungen von Beutler über die **Verminderung des Zytochrom-Gehalts der Leber und Niere bei Eisenmangelratten** ohne wesentliche Verminderung des Hämoglobinwertes. Durch diese Beobachtung findet die Vorstellung eine Stütze, daß das Zustandekommen der Eisenmangelsymptome nicht allein von der Anämie abhängt, sondern daß auch Veränderungen der Fermentsysteme daran beteiligt sind. Der gleiche Autor kam mit seinen Mitarbeitern bei vergleichenden Untersuchungen von Markeisen, Serumeisen, Serumeisenbindungskapazität, Eisenresorptionsversuch und Radioeisenmethoden zu dem klinisch wichtigen Ergebnis, daß das Fehlen von histologisch nachweisbarem Eisen im Knochenmark die sicherste Methode ist, eine Eisenmangelanämie von anderen Anämieformen abzugrenzen. Auch eine Sideropenie ist so am einfachsten und zuverlässigsten zu diagnostizieren.

Ein erst in der letzten Zeit genauer untersuchtes, ätiologisch sicher nicht einheitliches Syndrom ist die **eisenrefraktäre hypochrome Anämie mit Hypersiderämie,** mit der sich ein in Paris abgehaltenes Symposion befaßte. Die dabei gehaltenen Vorträge enthält ein Heft des „Sang". Nach Gajdos u. Gajdos-Török läßt sich eine hypochrome hypersiderinämische Anämie tierexperimentell durch Blei, Fluorverbindungen und Kohlenoxyd hervorrufen. Die bei Menschen beobachteten Fälle haben nach Malassenet bei gleichem klinischem Bild offenbar verschiedene Ursachen, denn ein Teil läßt sich durch Vitamin B_6 bessern, während andere nur auf bestimmte Leberextrakte reagieren oder völlig therapierefraktär sind. Heilmeyer berichtete auf dieser Tagung über die an dieser Stelle schon früher erwähnte **sideroachrestische Anämie.** Daß es neben den bekannten Vitamin-B_{12} bzw. Eisenmangelanämien bei Patienten mit totaler oder auch partieller Gastrektomie auch eine auf einen Eiweißmangel zurückzuführende hypochrome Anämie mit Hypersiderämie gibt, wurde von Fauvert u. Mitarb. betont. Diese Anämie ist durch eine Korrektur der Hypoproteinämie ohne sonstige therapeutische Maßnahmen zu beheben. Weippl sah eine solche **Eiweißmangelanämie** (mit Hypersiderämie) bei einem dystrophischen 18 Monate alten Kind auch ohne Magenresektion. Auch Foy u. Kondi beobachteten 2 eisenrefraktäre hypochrome Anämien. Einer dieser Fälle sprach auf Vitamin-B_6 (20 mg täglich oral) an, der andere auf Nikotinsäure (zunächst 100 mg täglich i. v., später oral). Eine chronische hypochrome **Anämie als Folge einer Selbstbeschädigung** beobachteten Pedersen u. Reinwein bei einer rauschgiftsüchtigen Frau, die bei sich selbst laufend Aderlässe vornahm.

Die **Verwendung von radioaktivem Chrom zur Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer oder auch der Blutmenge** ist inzwischen an vielen Stellen schon zu einer Routinemethode geworden. Einzelheiten über die technische Durchführung dieses Verfahrens und über die Ergebnisse gehen aus den Übersichten von Crawford u. de Gruchy, Strumia u. Mitarb., Birkeland, Pribilla u. Mitarb. u. a. hervor. Brüchke u. Hennemann fanden mit der Chrommethode bei Leukämiepatienten (Myelose, Lymphadenose, Myeloblastose) sehr oft eine deutlich verkürzte Erythrozytenlebensdauer. Kinder im Alter von 2½—17 Jahren hatten nach Remenchik u. Mitarb. die gleiche Erythrozytenlebensdauer wie Erwachsene. Von besonderem klinischem Interesse ist die Möglichkeit, bei hämolytischen Anämien nach der Injektion markierter Erythrozyten durch Messung der Radioaktivität an der Körperoberfläche über der Milz Hinweise auf eine gesteigerte hämolytische Tätigkeit dieses Organs zu erhalten. Die Indikationsstellung zur Splenektomie wird durch dieses Verfahren sehr erleichtert, was besonders für Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie gilt. McCurdy u. Rath fanden diese Methode bei 50 Patienten sehr wertvoll. Eine ausgezeichnete Diskussion dieser neuen Untersuchungsmöglichkeit, der Deutung der dabei gefundenen Ergebnisse und darüber hinaus der Rolle der Milz für die Hämolyse stammt von Motulsky u. Mitarb.

Eine umfangreiche, sehr lesenswerte Übersicht von Girdwood, auf die hier nur hingewiesen werden kann, berichtete über den Stand der **Vitamin-B_{12}- und Folsäure-Forschung** unter Berücksichtigung physiologischer und pathophysiologischer Gesichtspunkte und enthält eine detaillierte Klassifikation der megaloblastischen Anämien, von denen die genuine perniziöse Anämie nur ein Beispiel ist. Die bei der megaloblastischen Zellentwicklung festgestellten Besonderheiten und Abweichungen des Zellstoffwechsels, die zu einer verlangsamten Zellreifung führen, wurden von Reisner ausführlich dargestellt.

Histologische Untersuchungen an bioptisch gewonnener Magenschleimhaut von 44 Patienten mit perniziöser Anämie führten Williams u. Mitarb. durch. Eine meist vollständige Schleimhautatrophie war in allen und außerdem eine mäßige entzündliche Zellinfiltration in etwa der Hälfte der Fälle vorhanden. Das histologische Bild war keineswegs für eine Perniziosa pathognomonisch und kann in gleicher Weise auch bei Patienten ohne diese Krankheit vorkommen. Jacobs überprüfte mit einem besonders empfindlichen pH-Meßgerät bei 79 **Perniziosakranken** die **Säureverhältnisse des Magensaftes** und kam dabei zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß viele dieser Patienten eine kleine, mit den üblichen Methoden nicht faßbare Säuremenge sezernierten. Bei der **Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Kanals von 100 Perniziosakranken** fanden Knaak u. Oppermann trotz der bei dieser Krankheit vorhandenen Schleimhautatrophie nur 3mal ein auffallend zartes Schleimhautrelief des Magens, 4mal wurde ein Magen-Karzinom, 13mal eine Polypenbildung im Magen und 12mal Divertikel, vorwiegend am Ösophagus und Duodenum gefunden. Über 2 Perniziosapatienten, die nach 6- bzw. 7j. Krankheitsdauer an einer akuten Leukämie verstarben, berichteten Winter u. Mitarb..

Für die Durchführung der **Perniziosatherapie** sind die auf großer Erfahrung beruhenden Mitteilungen von Boll, Schwartz u. Mitarb., Berlin u. Mitarb. u. a. von besonderer Wichtigkeit. Danach ergibt sich, daß eine dekompensierte perniziöse Anämie zunächst im allgemeinen auf die orale Behandlung mit einem Vitamin-B_{12}-Intrinsic-Faktor-Kombinationspräparat gut reagiert, daß es aber im Laufe der Zeit (etwa Ende des ersten Behandlungsjahres oder auch früher beginnend) nicht mehr möglich ist, die Perniziosa trotz fortgesetzter oder sogar erhöhter Dosis mit diesem Präparat in einem kompensierten Zustand zu halten. Es ist anzunehmen — wenn auch noch nicht ganz gesichert —, daß dieses mit der Zeit auftretende Unwirksamwerden dadurch zustande kommt, daß der Mensch Antikörper gegen die aus Schweinemägen gewonnenen Intrinsic-Faktor-Konzentrate bildet und daß dadurch die resorptionsfördernde Wirkung dieser Substanz zerstört wird. **Gegen Intrinsic-Faktor gerichtete Antikörper** wurden im Tierversuch von Taylor u. Marton erzeugt und von Schwartz bei Perniziosapatienten gefunden, die vorher mit einem Kombinationspräparat oral behandelt worden waren. Die parenterale Zufuhr von Vitamin B_{12} ist daher z. Z. als Therapie der Wahl einer perniziösen Anämie anzusehen. Allerdings berichteten Hemsted u. Mills über 71 Perniziosapatienten, die über einen Zeitraum von 2 Jahren mit oral verabreichtem Vitamin B_{12} (100 γ morgens nüchtern) hämatologisch kompensiert blieben. Bemerkenswert und zunächst nicht befriedigend zu erklären sind die Beobachtungen von Doig u. Mitarb. u. Gordin, daß durch eine alleinige orale **Prednisolonbehandlung bei dekompensierten Perniziosapatienten** eine Remission erreicht werden kann. Die benutzten Prednisolontabletten enthielten kein Vitamin B_{12} und keine Folsäure. Einer dieser Patienten bekam 5 Wochen nach Beendigung der Behandlung funikuläre Ausfälle. Eine parenterale **Thymidintherapie** der Perniziosa erwies sich nach Spray u. Witts bei 4 von 5 Patienten als wirkungslos. Mit einer Vorstufe des Pyrimidins, der **Orotsäure** (3—6 g täglich oral) ist es nach Rundles u. Mitarb. möglich, partielle Remissionen, aber keine dauernde Besserung bei Perniziosapatienten zu erzielen.

Megaloblastische Anämien bei partieller operativer Ausschaltung des Dünndarmes wurden von Schreiber, bei Ösophagojejunostomie von Bussi, bei einer Anastomose zwischen Ileum und Kolon mit Blindsackbildung bzw. bei einer Patientin mit Mangelernährung und bei einem ausgedehnten Magenkarzinom von Fudenberg u. Estren beschrieben. Auf die Notwendigkeit, bei Patienten mit totaler Gastrektomie und Ösophagoantrostomie zur Vermeidung eines Vitamin-B_{12}-Mangels laufend dieses Vitamin zuzuführen, wiesen Pribilla u. Posth hin. Daß eine funikuläre Spinalerkrankung auch außerhalb der genuinen perniziösen Anämie vorkommen kann, geht aus den Beobachtungen von Richmond u. Davidson hervor, die entsprechende Ausfälle auch bei Patienten mit megaloblastischer Anämie fanden, die als Folge funktioneller oder struktureller Darmwandveränderungen aufgetreten waren.

Von klinischem und theoretischem Interesse ist die Beobachtung von Reimann, daß es bei 13 Perniziosapatienten ohne jede antianämische Therapie im Verlauf einer akut einsetzenden Lebererkrankung (Hepatitis bzw. Gallenwegsaffektionen) zu einer weitgehenden — allerdings vorübergehenden — Besserung der hämatologischen Befunde kam. Forssell u. Halonen beschrieben 2 Patientinnen mit einer sicheren und einer sehr wahrscheinlichen seit Jahren bestehenden perniziösen Anämie, bei denen wegen einer Thyreotoxikose eine subtotale Schilddrüsenresektion notwendig wurde. Nach der Operation verschwand die Anämie vollständig.

Die Patientinnen sind jetzt 3½ bzw. 5 Jahre ohne jede antianämische Therapie.

In-vitro-Versuche mit Knochenmark von Perniziosakranken führten Thomas u. Lochte zur Bearbeitung biochemischer Probleme durch. Die Frage nach einer allgemeinen Stoffwechselwirkung des **Vitamin B_{12}** — insbesondere bei der Proteinsynthese — wurde von Neill u. Weaver sowie Borel u. Mitarb. bearbeitet. Schloesser u. Mitarb. fanden, daß die biologische Halbwertszeit von radioaktivem Vitamin B_{12} in der menschlichen Leber etwa 1 Jahr beträgt. Daß die renale Ausscheidung von Vitamin B_{12} bei Nierenkrankheiten verzögert ist, wurde von Dunn u. Mitarb. bestätigt.

Mit dem Problem der **Vitamin-B_{12}-Resorption** aus dem Darm befaßten sich Heathcote u. Mooney und diskutierten dabei die Möglichkeit, daß die übliche Vorstellung von der Rolle des Intrinsic-Factors bei diesem Vorgang nicht zutrifft, und stellen das Vorhandensein dieses Faktors überhaupt in Frage.

Über einen weiteren Fall von **megaloblastischer Anämie**, die **durch ein Antikrampfmittel** („Primidone") erzeugt worden war, berichteten Chanarin u. Mitarb. Bekanntlich sprechen diese Anämien gut auf Folsäure an. Da im vorliegenden Fall die Resorption von Folsäure aus dem Magen-Darm-Kanal und die Folsäureclearence im Plasma normal waren und somit ein Folsäuremangel als Ursache der Anämie ausschied, wurde eine Störung des Folsäurestoffwechsels im Gewebe vermutet. Von Calvert u. Mitarb. wurde ein gleichartiger Fall beobachtet.

Die Arbeiten von Morenz u. Keibel, Grobbelaar, Ess u. Friederici, Freymann u. Mitarb. u. a. befaßten sich mit den **erworbenen hämolytischen Anämien**. Diese treten entweder symptomatisch auf (besonders bei lymphatischen Leukämien, Lymphogranulomatosen, malignen Retikulosen o. ä.) oder aber ohne ein anderes Grundleiden. Der serologische Nachweis von Erythrozytenantikörpern ist diagnostisch wichtig. Der Erfolg einer Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen ist oft ausgezeichnet, allerdings nicht in allen Fällen zu beobachten, und läßt im Laufe der Zeit nicht selten nach, so daß dann — besonders bei den idiopathischen Fällen — auch eine Splenektomie als therapeutische Maßnahme in Erwägung zu ziehen ist. Eine schubweise verlaufende, im Winter besonders ausgeprägte chronische hämolytische Anämie bei einem Patienten, in dessen Serum **Kälteagglutinine** vorhanden waren, beschrieben Ottaviani u. Mitarb. Kumar u. Mitarb. beobachteten bei einer jungen Frau mit einer gleichartigen, ebenfalls durch Kälteagglutinine bedingten hämolytischen Anämie eine symmetrische Gangrän aller 4 Extremitäten. Während unter Prednisonbehandlung und anschließender Splenektomie eine vollständige hämatologische Remission eintrat, wurden die gangränösen Veränderungen nicht beeinflußt. Die serologischen und physikochemischen Eigenschaften eines Kälteagglutinins wurden von Ess u. Mitarb. eingehend dargestellt. Eine durch **Autoantikörper** bedingte hämolytische Anämie bei einer Patientin mit Dermoidzyste und Endometriose konnte — wie Müller u. Schubothe berichteten — durch eine Behandlung mit hohen Dosen von Cortison und eine Splenektomie nicht beeinflußt werden, heilte aber nach operativer Entfernung der Zyste und mehrerer Endometrioseherde. Als Ursache der Antikörperbildung kommen in solchen Fällen Eiweißkörper o. ä. Substanzen des Zysteninhaltes in Frage. Miescher u. Mitarb. fanden in einem analogen Fall, daß die antikörperbedingte hämolytische Anämie nach der operativen Entfernung eines Mischtumors des Ovars ohne sonstige therapeutische Maßnahmen verschwand.

Von den **familiären hämolytischen Anämien** sind in den letzten Jahren besonders die mit **abnormem Hämoglobin** einhergehenden Formen untersucht worden. Nach einer Übersichtsarbeit von Allison, auf die hier verwiesen werden soll, sind neben den in der menschlichen Entwicklung normalerweise vorkommenden Hämoglobinformen (primitives, fötales und Erwachsenen-Hämoglobin) inzwischen neun genetisch determinierte abnorme Hämoglobintypen bekanntgeworden. Dieser ganze relativ junge Forschungszweig der Hämatologie konkurriert in seiner Kompliziertheit heute schon etwa mit dem Blutgruppengebiet. Die bekannteste Hämoglobinopathie ist die **Sichelzellanämie.** Dabei ist es vom genetischen Standpunkt besonders interessant, daß die heterozygoten Träger dieser Anomalie relativ resistent gegenüber einer Malariainfektion sind. Löhr u. Waller konnten bei der Untersuchung von Familienmitgliedern des von ihnen schon früher beschriebenen iranischen Patienten, der eine durch das Fehlen von Glukose-6-Phosphatdehydrogenase bedingte hämolytische Erythrozytopathie hatte, feststellen, daß es sich dabei um ein Erbleiden mit einem einfachen, dominanten, autosomalen Erbgang handelt. Weitere Fälle von **Thalassämie** (familiäre hypochrome hämolytische Anämie) wurden von Achenbach u. Mitarb. im Raume von Köln festgestellt. Marinone u. Bernasconi sowie Gerald u. Diamond unterstrichen die Wichtigkeit der **Hämoglobin-Untersuchung mit Hilfe der Stärkeblockelektrophorese** für die Diagnose dieser Krankheit, insbesondere für die Erfassung nicht anämischer Merkmalsträger. Mit dieser Methode läßt sich eine charakteristische Vermehrung einer auch normalerweise vorkommenden langsam wandernden Hämoglobinfraktion erkennen. Eingehende Untersuchungen über die Lebensdauer der Erythrozyten von Patienten mit Thalassaemia major und minor (mit und ohne Splenektomie) stammten von Vullo u. Tunioli. Eine neue **„kongenitale hämolytische Anämie mit abnormem Pigmentstoffwechsel und Einschlußkörperchen in den Erythrozyten"** beschrieben Lange u. Akeroyd bei einem 14j. Mädchen. Das Blutbild zeigte eine Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophil Punktierte, Sphärozyten, Jollykörperchen und Target cells. Daneben kamen einige kernhaltige rote Zellen vor. 14% der Erythrozyten enthielten unregelmäßig geformte, etwa 2 μ große, im gefärbten und ungefärbten Ausstrich sowie elektronen-optisch sichtbare Einschlüsse. Der dunkel gefärbte Urin enthielt ein Pigment der Bilifuscin- und Mesobilifuscingruppe.

Gross, Wildhack u. Steiner stellten aus fünf Kliniken (Medizinische und Kinderkliniken Marburg und Tübingen und Strahlenklinik Marburg) 900 **Leukosen** aus den Jahren 1920—1955 zusammen. 42% davon waren unreifzellige Leukosen, 28% chronische Myelosen, 30% chronische Lymphadenosen. In den ersten zehn Lebensjahren waren 95% der Leukämien unreifzellige Formen. Die chronische Myelose hatte ihren Gipfel etwa zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die chronische Lymphadenose befiel vorzugsweise das 5. und 6. Dezennium. Auf die weiteren zahlreichen interessanten Angaben dieser lesenswerten Arbeit (Geschlechtsverteilung, Dauer und Art subjektiver Beschwerden vor der Diagnosestellung, Blutbildveränderungen, Zusammentreffen mit anderen Krankheiten usw.) kann hier nur hingewiesen werden. Über symptomarme, d. h. ohne wesentliche Organveränderungen bzw. **sehr langsam progredient verlaufende chronisch-lymphatische Leukämien,** die nach unserer Erfahrung nicht so sehr selten sind, berichteten Hoffmann u. Taubert sowie Walter u. Mitarb., während Zerlett u. Mitarb. bei einem Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie eine Agammaglobulinämie feststellten. Ein sehr eindrucksvoller Fall von „sogenannter **eosinophiler Leukämie"** (ausgeprägte Mark- und Bluteosinophilie mit vielen unreifen Formen, Durchsetzung von Milz, Leber und Lymphknoten durch vorwiegend unreife Eosinophile) teilten Gerhard u. Henschel mit. Cramblett u. Mitarb. machten die sehr bemerkenswerte und bisher offenbar einmalige Beobachtung, daß das Kind einer Mutter, bei der sich im 7. Graviditätsmonat eine Leukämie (akut lymphatisch) entwickelte, ebenfalls — im Alter von neun Monaten — an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankte. Die Mutter starb zwei Monate nach der Entbindung. Über die offenbar nicht selten vorkommenden, aber im allgemeinen wenig beachteten **leukämischen Infiltrate in den männlichen Keimdrüsen** (16mal bei 20 Fällen) berichtete Holzner. Bei 5778 Fällen von Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, multiplem Myelom und Leukosen fanden Williams u. Mitarb. in 13,8% eine verschiedenartige **Beteiligung des Zentralnervensystems.** Bei akuten Leukämien waren Hirnblutungen — meist bei Thrombopenie — besonders häufig. Das Auftreten einer Spontanlaktation bei einer an akuter Leukämie leidenden Virgo intacta, die nicht mit Hormonen behandelt worden war, beschrieben Müller u. Mitarb. Die **Beteiligung des Magen-Darm-Kanals bei Leukosen, Lymphogranulomatosen** u. ä. wurde von Stobbe bzw. Debray u. Sarakinos untersucht. Die leukämischen Infiltrate — besonders bei lymphatischen Leukämien — können u. U. zur Invagination und Ileus führen bzw. auch durch Blutungen operative Maßnahmen veranlassen. Bei drei von Crowley u. Mitarb. untersuchten **Erythroleukämien** wurde die megaloblastenähnliche Erythropoese durch Gabe von Vitamin B_{12} und Folsäure nicht verändert. Eine verstärkte Hämolyse konnte bei zwei dieser Patienten nachgewiesen werden. Die **alkalische Phosphataseaktivität leukämischer Blutzellen** wurde von Lambers untersucht. Chen u. Walz wiesen darauf hin, daß die manchmal bei malignen Tumoren vorkommende **„leukämoide Reaktion"** (Leukozytose mit starker Linksverschiebung) sich dadurch von den echten Leukosen unterscheidet, daß bei ihnen im Knochenmark eine Vermehrung der Myeloblasten und Promyelozyten fehlt. Den **Übergang einer chronischen Myelose in ein Retothelsarkom** beschrieben Konecni u. Mitarb.

Eine sehr aufschlußreiche Untersuchung von Wetherley-Mein u. Mitarb. befaßte sich mit dem **Entstehungsmechanismus der Anämie bei Leukämien.** Mit Hilfe der Isotopenmethoden konnten folgende Kombinationen gefunden werden: Erythrozytenproduktion vermindert und Erythrozytenlebensdauer normal oder verkürzt, Erythrozytenproduktion normal und Erythrozytenlebensdauer ver-

kürzt. Eine besondere Beziehung zum Typ der Leukämie ergab sich dabei nicht.

Die schon früher versuchte **Therapie der akuten Leukosen mit massiven Dosen von Prednison und Prednisolon** wurde von G r a n - v i l l e u. M i t a r b. an 20 erwachsenen Patienten überprüft. Beim Vergleich von 10 Patienten, die mit 1000 mg täglich behandelt worden waren, mit 10 Patienten, die 250 mg täglich erhalten hatten (in beiden Gruppen wurde das Mittel 2 Wochen lang in gleichbleibender Höhe gegeben, danach Rückgang auf 5—50 mg täglich, wobei einige Patienten allerdings Purinethol erhielten, was die Auswertung der Ergebnisse erschwert), ergab sich, daß bei der ersten Gruppe drei komplette und eine partielle Remission auftraten, in der zweiten Gruppe zwei vollständige und eine partielle Remission. Beide Behandlungsschemata waren wirksamer als eine Therapie mit 100 mg täglich. Allerdings zeigten 5 Patienten der 1000-mg-Gruppe Nebenwirkungen, die bei der 250-mg-Gruppe nicht vorkamen. Auch B e r - n a r d tritt für die hochdosierte Prednisonbehandlung ein, besonders auch bei chronischen Myelosen mit beginnendem Myeloblastenschub. Unter 30 Fällen von akuter Leukämie bei Erwachsenen sah er dabei (250—1000 mg täglich) 6 komplette und 13 unvollständige Remissionen sowie 7 klinische Besserungen und nur 4 Versager. Ähnlich sind die Ergebnisse von D u b o i s - F e r r i e r e, der sich seit 1955 mit dieser Behandlungsart bei Hämoblastosen beschäftigt hat. E l l i - s o n, K a r n o f s k y u. B u r c h e n a l erreichten mit dem Präparat 6-Chloropurin bei 30 Erwachsenen mit akuter Leukämie 3 vollständige und 8 partielle Remissionen. Fälle, die gegen 6 Merkaptopurin („Purinethol") refraktär waren, sprachen nicht an. F r e i u. M i t a r b. führten vergleichende therapeutische Untersuchungen bei akuten Leukosen durch. Es wurde dabei der Wert einer gleichzeitigen kontinuierlichen Purinethol- und Folsäureantagonisten-Therapie mit einer laufenden Purinethol- und intermittierenden Folsäureantagonisten-Verabreichung verglichen. Wenn auch die Ergebnisse beider Gruppen gleich waren, so ist diese Arbeit doch beispielhaft und aufschlußreich hinsichtlich der Planung, Durchführung und Auswertung eines solchen therapeutischen Versuches, an denen vier verschiedene Kliniken beteiligt waren. T h o m a s u. M i t a r b. berichteten über weitere Erfahrungen mit der **Ganzkörperröntgenbestrahlung** (mittlere totale Gewebsdosis 325—600 r) und anschließender intravenöser Verabreichung einer Knochenmarksaufschwemmung bei Patienten mit akuter Leukämie. Nur in Einzelfällen konnte ein vorübergehender Nutzen dieser z. Z. noch mit vielen Problemen belasteten Therapie beobachtet werden. Das wichtigste physikalische Problem ist die Erzielung eines homogenen Strahleneffektes auf den ganzen Körper und das klinisch wichtigste Problem die Vermeidung bzw. Behandlung von Infektionen in der Zeit nach der Bestrahlung.

Bei der **Behandlung chronischer Myelosen** trat K e i b l dafür ein, so spät wie möglich mit einer eingreifenden Therapie zu beginnen. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns hängt nicht von der Zahl der Leukozyten ab, sondern vom Allgemeinzustand des Patienten und besonders vom Eintritt einer Anämie. Der Autor empfahl entweder eine kombinierte Stickstofflost-Urethan-Behandlung (1,25 mg Lost und 1,5 g Urethan als Mischspritze i. v.) oder eine kombinierte Colchicin-Röntgenstrahlen-Therapie (1 mg Colchicin jeweils 2 Stunden vor der Bestrahlung). Mit dem Präparat „Bayer E 39" und „Bayer A 139" konnten J a n s e n sowie K l e i n f e l d e r u. M i t a r b. günstige Ergebnisse bei chronischen Myelosen und Lymphadenosen erzielen. Von S h e r m a n u. L o c k e wurde eine Myleranbehandlung bei einer graviden Patientin mit chronischer Myelose durchgeführt, ohne daß eine Schädigung des Kindes — was nach Tierversuchen durchaus möglich wäre — eintrat.

Einen **Suizidversuch mit Aminopterin** (97 Tabletten zu 0,5 mg) beobachteten H e r r m a n n o v a u. H e r r m a n n bei einer 41j. gesunden Frau. Neben einem schmerzhaften dunkelroten papulösen Exanthem und erheblichen Schleimhautulzerationen mit Pilzinfektion traten Blutungen im Magen-Darm-Kanal und eine Alopezie auf. Vorübergehend wurde die Patientin amenorrhoisch, leicht anämisch und leukopenisch. Im Knochenmark waren Megaloblasten und große Metamyelozyten und Stabkernige nachweisbar. Das zur Leukosebehandlung benutzte Zytostatikum Demecolcin stört auch in mitosehemmenden Konzentrationen nicht die Bildung von Thrombozyten aus den Megakariozyten wie A l b r e c h t u. K r e t s c h m e r in Kulturversuchen zeigten.

Die Zahl der registrierten **Todesfälle an Leukämie und Aleukämie** (= Ziffer 253 der deutschen Ausgabe des Internat. Verzeichnisses der Krankheiten, Todesursachen usw.) ist nach den Erhebungen von N e u m a n n in Westdeutschland in der Zeit von 1948 bis 1956 auf das Doppelte angestiegen. Von dieser Zunahme waren bei uns — im Gegensatz zu anderen Ländern — Frauen stärker betroffen als Männer. Alte Leute wiesen das Maximum der Zunahme auf. Die Ursachen dieser Zunahmen sind schwer zu beurteilen. Von einer gewissen Bedeutung dürfte die bessere ärztliche Versorgung und damit die häufigere Erfassung der Leukämie sein. C o u r t - B r o w n faßte noch einmal die von ihm besonders bearbeiteten **Beziehungen zwischen Strahleneinwirkung und Leukämieentstehung** beim Menschen zusammen (Überlebende von Atombombenexplosionen, Leukämien nach Röntgenbestrahlung oder Isotopenanwendung). Es kann danach als gesichert angesehen werden, daß durch Strahleneinwirkung eine Leukämie (chronisch-myeloisch oder akut) induziert werden kann. Das gilt allerdings nicht für die chronisch-lymphatische Leukämie. Das übliche Zeitintervall zwischen Strahleneinwirkung und Beginn der Leukämie beträgt in Europa 3—5 Jahre. Auch S c h w a r t z - u. U p t o n kamen zu dem Ergebnis, daß für das Ansteigen der Leukämiefrequenz Strahleneinwirkungen zumindest eine Teilursache darstellen, halten aber die Untersuchung über evtl. Beziehungen zu anderen Einflüssen (erhöhter Lebensstandard, steigender Arzneimittelverbrauch, chemische Verunreinigung der Luft) für notwendig. Bei der Auswertung der Krankengeschichten von 679 Leukämiepatienten stellten A b b a t t u. L e a fest, daß sich zwischen dem Beginn einer Leukämie und vorausgegangenen Frakturen, Sulfonamid- und Penicillinverabreichung und chronischer Sepsis u. a. keine Beziehungen ergaben, daß aber Beziehungen zwischen Röntgenbestrahlung und Leukämie bzw. auch zwischen rheumatischen Erkrankungen und Leukämie bestehen müssen. Die gleichen Autoren kommen auf Grund ihrer Statistiken zu der Ansicht, daß das gerade in letzter Zeit diskutierte und auch an dieser Stelle erwähnte gleichzeitige Auftreten von Lungentuberkulose und Leukämie bei einem Patienten ein zufälliges Ereignis ist und daß keine kausalen Beziehungen zwischen diesen beiden Krankheiten bestehen. Der gleichen Auffassung ist N e u m a n n, der darüber hinaus der Meinung ist, daß die bei diesen Patienten zwangsläufig überdurchschnittliche Strahlenbelastung keine ursächliche Rolle für die Leukämiegenese spielt. Daß psychosomatische Faktoren für die Manifestation einer Leukose eine Rolle spielen können, nehmen G r e e n e u. M i l l e r an. Über die **strahleninduzierte Leukämie bei Tieren** berichtete M o l e. G r a f f i u. G i m m y setzten ihre interessanten Untersuchungen mit zellfrei übertragbaren Tierleukosen weiter fort. Eine zusammenfassende Übersicht über dieses Gebiet gaben D m o c h o w s k y u. G r e y. K h o k h l o w a konnte **mit Extrakten von Organen verstorbener Leukämiker** bei Mäusen **Leukämien erzeugen,** die auch auf andere Mäuse übertragbar waren.

S c h r i f t t u m : Abbatt, J. D. u. Lea, A. J.: Lancet (1958), II, S. 880. — Abbatt, J. D. u. Lea, A. J.: Lancet (1957), II, S. 917. — Achenbach, W., Ernst, W., Müller, H. F., Voss, D. u. Wolfers, H.: Medizinische (1958), S. 1912. — Albrecht, M. u. Kretschmer, V.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 508. — Allison, A. C.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 397. — Austoni, M., Ziliotto, D., Carenza, P. u. Odeblad, E.: Acta. Med. Scand., 162 (1958), S. 1. — Belcher, E. H., Harriss, B. u. Lamerton, L. F.: Brit. J. Haemat., 4 (1958), S. 390. — Berlin, R., Berlin, A., Brante, G. u. Sjöberg, S.: Acta Med. Scand., 161 (1958), S. 143. — Bernard, J.: Haemat. Latina, 1 (1958), S. 125. — Beutler, E.: Amer. J. med. Sci., 234 (1957), S. 517. — Beutler, E., Robson, M. J. u. Buttenwieser, E.: Ann. intern. Med., 48 (1958), S. 60. — Birkeland, S.: Scand. J. clin. Lab. Invest., 10 (1958), S. 122, S. 133. — Boll, I.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 930. — Borel, C., Frei, J. u. Vannotti, A.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 13. — Bothwell, T. H., Pirzio-Biroli, G. u. Finch, C. A.: J. Lab. clin. Med., 51 (1958), S. 24. — Bothwell, T. H., Pribilla, W., Mebust, W. u. Finch, C. A.: Amer. J. Physiol., 193 (1958), S. 615. — Bothwell, T. H. u. Thomas, R. G.: S. Afr. Med. J., 32 (1958), S. 614. — Brown, E. B., Dubach, R., Smith, D. E., Reynafarje, C. u. Moore, C. V.: J. Lab. clin. Med., 50 (1958), S. 862. — Brugsch, J.: Z. ges. Inn. Med., 13 (1958), S. 411. — Brüschke, G. u. Hennemann, H. H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 205 (1958), S. 263. — Bussi, L.: Sang., 29 (1958), S. 248. — Calvert, R. J., Hurworth, E. u. Mac Bean, A. L.: Blood, 13 (1948), S. 894. — Chanarin, I., Elmes, P. C. u. Mollin, D. L.: Brit. Med. J. (1958), II, S. 80. — Chen, H. P. u. Walz, D. V.: Amer. J. clin. Path., 29 (1958), S. 345. — Cramblett, H. G., Friedman, J. L. u. Najjar, S.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 727. — Crawford, H. u. de Gruchy, G. C.: Med. J. Australia (1958), S. 657. — Crowley, L. V., Munkittrick, R. C. u. Saunders, R. H.: Amer. J. clin. Path., 29 (1958), S. 135. — Court-Brown, W. M.: Brit. Med. Bull., 14 (1958), S. 128. — Darnis, F.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 2985. — Debray, J. u. Conte, M.: Sang., 29 (1958), S. 481. — Debray, J. u. Sarakinos, M.: Sang., 29 (1958), S. 572. — Dmochowsky, L. u. Grey, C. E.: Blood, 13 (1958), S. 1017. — Doig, A., Girdwood, R. H., Duthie, J. J. R. u. Knox, J. D. E.: Lancet. (1957), II, S. 966. — Dubois-Ferriere, H.: Praxis, 47 (1958), S. 85. — Ellison, R. R., Karnofsky, D. A. u. Burchenal, J. H.: Blood, 13 (1958), S. 705. — Ess, H. u. Friederici, L.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 457. — Ess, H., Gramlich, F. u. Mohring, D.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 852. — Fauvert, R., Mallarmé, J., Hartmann, L. u. Boivin, P.: Sang, 29 (1958), S. 475. — Forssell, J. u. Halonen, P. I.: Acta Med. Scand., 162 (1958), S. 61. — Foy, H. u. Kondi, A.: Blood, 13 (1958), S. 1054. — Frei, E., Holland, J. F., Schneiderman, M. A., Pinkel, D., Selkirk, G., Freireich, E. J., Silver, R. T., Gold, G. L. u. Regelson, W.: Blood, 13 (1958), S. 1126. — Freymann, J. G., Burrell, S. B. u. Marler, E. A.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 847. — Fudenberg, H. u. Estren, S.: Amer. J. Med., 25 (1958), S. 198. — Gajdos, A. u. Gajdos-Török, M.: Sang, 29 (1958), S. 444. — Gerald, P. S. u. Diamond, L. K.: Blood, 13 (1958), S. 61. — Gerhard, I. u. Henschel, E.: Fol. haemat. (Lpz.), 75 (1958), S. 643. — Girard, M.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 3041. — Girdwood, R. H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 933. — Gisinger, E.: Wien. Klin. Wschr., 70 (1958), S. 507. — Göltner, E. C.: Medizinische (1958), S. 1950. — Gordin, R.: Lancet (1958), II, S. 46. — Graffi, A.: Z. ges. Inn. Med., 13 (1958), S. 961. — Graffi, A. u. Gimmy, J.: Z. ges. Inn. Med., 13 (1958), S. 881. — Granville, N. B., Rubio, F., Unugur, A., Schulman, E. u. Dameshek, W.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 207. — Greene, W. A. u. Miller, G.: Psychosom. Med., 20 (1958), S. 124. — Grobbelaar, B. G.: S. A. Med. J., 32 (1958), S. 271. — Gross, R., Wildhack, R. u. Steiner, H.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1974. — Hagberg, B., Wallenius, G. u. Wranne, L.: Scand. J. clin. Lab. Invest., 10 (1958), S. 63. — Heathcote, J. G. u. Mooney, F. S.: Lancet (1958), I, S. 982. — Heilmeyer, L.: Sang, 29 (1958), S. 465. — Heilmeyer, L., Keiderling, W. u. Wöhler, F.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1965. — Heisto, H. u. Foss, O. P.: Scand. J. clin. Lab. Invest., 10 (1958), S. 102. — Hemsted, E H. u. Mills, J.: Lancet (1958), II, S. 1302. — Herrmannova, K. u. Herrmann, B.: Z. ges. Inn. Med., 13 (1958), S. 112. — Hoffmann, L. u. Taubert, M.: Medizinische (1958), S. 1865. — Holzner, H.: Wien. Klin. Wschr., 70 (1958), S. 321. — Iwanov, E. D.: Fol. haemat. (N. F.), 2 (1958),

S. 111. — Jansen, L.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 361. — Jacobs, A.: Brit. J. Haemat. 4 (1958), S. 465. — Kalk, H., Borchers, A. u. Wildhirt, E.: Med. Klin., 53 (1958), S. 688. — Kautzsch, E.: Ärztl. Forsch., 13 (1959), 1, S. 1. — Keibl, E.: Wien. Med. Wschr., 108 (1958), S. 337. — Keiderling, W.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 965. — Keiderling, W., Lee, M. u. Schmidt, H. A. E.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 628. — Kerr, D. N. S. u. Davidson, S.: Lancet (1958), II, S. 483, S. 489. — Khokhlowa, M. P.: Blood, 13 (1958), S. 917. — Kleinfelder, H., Gebert, E. u. Reisert, P.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 413. — Knaak, H. J. u. Oppermann, H. J.: Med. Klin., 53 (1958), S. 2212. — Konecni, J., Andrejevic, M. u. Stosic, Z.: Sang, 28 (1957), S. 660. — Korst, D. R. u. Bethell, F. H.: J. Lab. clin. Med., 52 (1958), S. 356. — Kumar, S., Singh, M. M., Bhatia, B. B. u. Mangalik, V. S.: Acta haemat., 19 (1958), S. 369. — Lambers, K.: Z. Klin. Med., 155 (1958), S. 176. — Lange, J.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 2035. — Lange, R. D. u. Akeroyd, J. H.: Blood, 13 (1958), S. 950. — Löhr, G. W. u. Waller, H. D.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 865. — Lukl, P., Wiedermann, B. u. Barborik, M.: Fol. haemat. (N. F.), 3 (1958), S. 17. — Mac Gregor, A. G. u. Ramsey, W. N. M.: Lancet (1957), II, S. 1314. — Malassenet, R.: Sang, 29 (1958), S. 486. — Marble, A. u. Steinke. J.: Medizinische (1959), S. 19. — Marinone, G. u. Bernasconi, C.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1010. — McCurdy, P. R. u. Rath, C. E.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 459. — Miescher, P., von Rechenberg, H. K., Berger, H. u. Holländer, L.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 498. — Mirouze, J.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 4019. — Mole, R. H.: Brit. Med. Bull., 14 (1958), S. 174. — Morenz, J. u. Keitel, W.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 781. — Motulsky, A. G., Casserd, F., Giblett, E. R., Broun, G. O. u. Finch, C. A.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 1164, S. 1215. — Müller, W. u. Schubothe, H.: Fol. haemat. (N. F.), 2 (1958), S. 321. Müller, W., Schneider, R. u. Kalliampetsos, G.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 623. — Neill, D. W. u. Weaver, J. A.: Brit. J. Haemat., 4 (1958), S. 447. — Neumann, G.: Beitr. Klin. Tuberk., 118 (1958), S. 348, Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 191. — Ottaviani, P., Manai, G. u. Mandelli, F.: Haemat. latina., 1 (1958), S. 340. — Payan, H. u. Muratore, R.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 3035. — Petersen, H. u. Reinwein, H.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 326. — Pirzio-Biroli, G., Bothwell, T. H. u. Finch, C. A.: J. Lab. clin. Med., 51 (1958), S. 37. — Pribilla, W., Ernst, W. u. Röttgen, W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 23. — Pribilla, W. u. Posth, H. E.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1306. — Reimann, F.: Blut, 4 (1958), S. 261. — Reisner, E. H.: Blood, 13 (1958), S. 313. — Remenchik, A. P., Schuckmell, N., Dyniewicz, J. M. u. Best, W. R.: J. Lab. clin. Med., 51 (1958), S. 753. — Richmond, J. u. Davidson, S.: Quart. J. Med. (N. S.), 27 (1958), S. 517 — Rundles, R. W. u. Brewer, S. S.: Blood, 13 (1958), S. 99. — Schapira, G. u. Dreyfus, J. C.: Sang, 29 (1958), S. 443. — Schapira, G. u. Dreyfus, J. C.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 2979. — Schloesser, L. L., Deshpande, P. u. Schilling, R. F.: Arch. Int. Med., 101 (1958), S. 306. — Schmidt, G.: Z. ges. Inn. Med., 13 (1958), S. 189. — Schreiber, W.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 13 (1958), S. 643. — Schwartz, M.: Lancet (1958), II, S. 61. — Schwartz, M., Lous, P. u. Meulengracht, E.: Lancet (1958), II, S. 1200. — Schwartz, E. E. u. Upton, A. C.: Blood, 13 (1958), S. 845. — Shanbrom, E. u. Zheutlin, N.: J. Amer. med. Ass., 168 (1958), S. 35. — Sherman, J. L. u. Locke, R. V.: New. Engl. J. Med., 259 (1958), S. 288. — Spray, G. H. u. Witts, L. J.: Lancet (1958), II, S. 869. — Stobbe, H.: Med. Klin., 53 (1958), S. 497. — Strumia, M. M., Colwell, L. S. u. Dugan, A.: Blood, 13 (1958), S. 128. — Taylor, K. B. u. Marton, J. A.: Lancet (1958), I, S. 29. — Thomas, E. D., Lochte, H. L. u. Ferrebee, J. W.: Blood, 14 (1959), S. 1. — Thomas, E. D. u. Lochte, H. L.: J. Clin. Invest., 37 (1958), S. 166. — Vullo, C. u. Tonioli, A. M.: Blood, 13 (1958), S. 803. — Walter, L. H., Szur, L. u. Lewis, S. M.: Brit. Med. J. (1958), I, S. 859. — Warter, J. u. Weill, J. P.: Rev. Prat., 8 (1958), S. 3009. — Weippl, G.: Blut, 4 (1958), S. 309. — Wepler, W. u. Opitz, K.: Zbl. allg. Path. path. Anat., 97 (1958), S. 382. — Wetherley-Mein, G., Epstein, I. S., Foster, W. D. u. Grimes, A. J.: Brit. J. Haemat., 4 (1958), S. 281. — Williams, H. M., Diamond, H. D. u. Craver, L. F.: Cancer, 11 (1958), S. 76. — Williams, A. W., Coghill, N. F. u. Edwards, F: Brit. J. Haemat., 4 (1958), S. 457. — Winter, H., Huels, G. u. Taubert, M.: Fol. haemat. (N. F.), 3 (1958), S. 91. — Witt, H. J. u. Köppen, E.: Zbl. Gynäk., 80 (1958), S. 817. — Woodruff, C. W.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S.715. — Zerlett, G., Schmidt, H. u. Lichius, N.: Medizinische (1958), S. 267. — Zollinger, H. U. u. Hegglin, R.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 439.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Pribilla, Köln-Merheim, Städtische Krankenanstalten, Medizinische Klinik.

Buchbesprechungen

Jean Bernard und M. Bessis: **Hématologie Clinique.** 526 S., 295 Abb., 37 Tafeln, Verlag Masson & Cie, Editeurs, Paris 1958. Preis: 14 500 fr.

Es gibt bereits eine Reihe von klinischen Hämatologie-Lehrbüchern, und man geht daher an ein neues derartiges Buch mit gewissen Vorbehalten heran und fragt sich, ob es wirklich etwas Neues bringt.

Das ist nun bei dem soeben erschienenen Buch von Bernard und Bessis durchaus der Fall. Es enthält einerseits in sehr einprägsamer Weise — vielfach mit Zeichnungen und Tabellen — diagnostische und therapeutische Übersichten, wobei im allgemeinen ein allzu großer Schematismus vermieden wird. Das Buch beschränkt sich im wesentlichen auf die großen häufig vertretenen und daher praktisch wichtigen Krankheitengruppen, wobei diese oder jene Krankheit vielleicht etwas mehr Raum beanspruchen könnte; das gilt nach der Meinung des Referenten z. B. für die Osteomyelosklerose, die doch recht häufig ist, in dem Buch aber eigentlich nur am Rande erwähnt wird. Auch bei den hämorrhagischen Diathesen kommen einige seltenere, aber doch nicht ganz unwichtige Zustände, wie die Angiohämophilien, ein wenig zu kurz.

Während dieser Teil des Buches sich mehr an den praktisch arbeitenden Hämatologen wendet, bringen andere Kapitel, namentlich das sehr ausgedehnte über allgemeine Hämatologie, mehr als für rein praktische Zwecke notwendig ist. Besonders hervorgehoben werden muß die Güte der zahlreichen Abbildungen, die einerseits nach recht wirklichkeitsgetreuen Farbfotos von Blut- und Knochenmarksausstrichen angefertigt wurden, andererseits auch zahlreiche ultramikroskopische und phasenkontrastmikroskopische Bilder von Blutzellen darstellen. So handelt es sich bei dem Buch nicht nur um ein Lehrbuch, sondern gleichzeitig fast um einen Atlas der Hämatologie.

Die Einteilung des Stoffes ist die übliche. Erwähnt wurde schon der große allgemeine Teil. — Als letztes Kapitel wurden noch differentialdiagnostische Tabellen besonders häufiger hämatologischer Symptomenkomplexe, etwa der Milztumoren, der akuten Hämolysen, der Eosinophilien usw., angefügt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß es sich bei dem Buch zweifellos um eine Bereicherung der hämatologischen Fachliteratur handelt. Es kann dem hämatologisch interessierten Internisten sehr empfohlen werden.

Prof. Dr. med. *H. Schulten*, Köln.

Hans-Jürgen Otte und Werner Köhler: **Die Praxis der Resistenz- und Spiegelbestimmungen zur antibiotischen Therapie.** XII, 152 S., Jena, VEB G. Fischer Verlag 1958. Preis: geb. DM 18,60.

Das 1956 abgeschlossene Buch vermittelt in übersichtlicher Weise, unterstützt durch gute, oft farbige Abbildungen, viel Wissenswertes zur Laborarbeit mit Antibiotika und Sulfonamiden. Die Arbeitsvorschriften sind so gehalten, daß auch dem weniger Geübten die Einarbeitung möglich ist. Hinweise zur Geschichte, Chemie und Wirkungsweise der einzelnen Substanzen erleichtern das Verständnis für den Umgang mit den Antibiotika in Praxis und Labor.

In einigen Punkten kann der Rezensent den Autoren nicht beipflichten, auch wenn der „Antibiotikasektor" noch kein abgeschlossenes Gebiet darstellt: Zahlreiche Wiederholungen in den Arbeitsvorschriften für die einzelnen Substanzen hätten durch einen ausführlicheren „allgemeinen Teil" vermieden werden können; es ist den Autoren aber daran gelegen, die Methodik der Resistenzbestimmung — ähnlich wie beim Nachweis der betreffenden Substanz — auf das für jedes Antibiotikum günstigste Nährmedium auszurichten, statt eine Anpassung der Nährmedien an die Verhältnisse in vivo anzustreben.

Die Übernahme der Grenzwerte von Hemmhofdurchmessern für die Bewertung „empfindlich" usw. nach den Arbeiten von *Lund* ist nicht voll gerechtfertigt, da diese Werte für Testtabletten (Roskilde) berechnet sind. Sie können daher nicht ohne weiteres für Testscheibchen aus Papier mit ganz anderer, im übrigen teilweise recht hoher Dosierung gültig sein. Ferner empfiehlt sich eine Überarbeitung der Tabellen über Wirkungsspektra verschiedener Mittel, einiger chemischer Formeln und des Literaturverzeichnisses. Druck, Papier und Ausstattung sind ausgezeichnet.

Priv.-Doz. Dr. med. G. *Linzenmeier*, München

5. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg/Brsg., den 7.—9. März 1957. Hormone und Psyche. Die Endokrinologie des alternden Menschen. Schriftleitung: H. Nowakowski. Mit 191 Abb., VII/355 S., Gr. 8°. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958. Preis: DM 69,—.

In diesem Verhandlungsbericht sind die 43 Vorträge des 5. Symposions der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg, März 1957, einschließlich der Diskussionsbemerkungen publiziert. Die beiden Hauptthemen des Symposions waren „Hormone und Psyche" und „Die Endokrinologie des alternden Menschen". Daneben wurden freie Vorträge gehalten. Es ist unmöglich, im Rahmen einer Buchbesprechung sämtliche Vorträge und Diskussionsbemerkungen zu referieren, es sei deshalb dem Rezensenten erlaubt, lediglich die Hauptvorträge zu erwähnen. Unter dem Präsidium von A. Jores, der die einleitenden Worte zum Hauptthema „Hormone und Psyche" sprach, referierte zum ersten Thema Bleuler über das endokrine Psychosyndrom, das sich grundsätzlich vom akuten exogenen Reaktionstypus und vom amnestischen Psychosyndrom als Folge der diffusen Hirnschädigung unterscheidet und einer Wesensänderung entspricht, die trotz allen individuellen Nuancenreichtums für die verschiedenen Hypo- und Hyperfunktionen ein fast als typisch zu bezeichnendes Bild darstellt. Einzelvorträge befaßten sich mit dem psychischen Verhalten bei Sheehan-Syndrom und Anorexia nervosa (H. Kind), bei Akromegalie (E. Blickenstorfer), bei Pubertas präcox und dem adrenogenitalen Syndrom (H. Lange-Cossack), bei der männlichen Keimdrüseninsuffizienz (H. G. Manthey), während des Genitalzyklus (G. K. Dö-

ring), während der Therapie mit ACTH und Cortison (Cl. Dieck) u. a. Das Hauptreferat zum zweiten Thema hielten M. Bürger und K. Seidel „Die Biomorphose des Endokriniums". Weitere ausgezeichnete Vorträge zum zweiten Thema schlossen sich an, unter denen besonders R. Dorfman: „Steroid metabolism in the aging men and women", F. H. Schulz: „Die Wechselbeziehungen zwischen Klimakterium und inneren Krankheiten", E. C. Reifenstein: „Steroidhormone und das Altern des Skelettsystems" und H. Nowakowski und H. Schmidt: „Das Altern der männlichen Keimdrüsen" zu erwähnen wären. Unter den freien Vorträgen fanden die Vorträge von E. Tonutti: „Über die Einflußnahme des Hypothalamus auf die kortikotrope Partialfunktion der Adenohypophyse", von H. Bernhardt: „Zur hormonalen Therapie" und J. Kracht: „Orale Antidiabetika und Inselzellsystem" besondere Beachtung. Die Erwähnung der Hauptthemen soll kein Wertmesser der Vorträge sein, sie fanden ihre Ergänzung in einer Reihe kürzerer Vorträge, die einen recht guten Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung und der praktischen Anwendung der Hormone gaben. Dieser Verhandlungsbericht ist in seiner Prägnanz und Geschlossenheit der Niederschlag des 5. Symposions und eine unerläßliche Ergänzung der endokrinologischen Lehrbücher und der Abschnitte „Endokrinologie" in den Handbüchern.

Dr. med. *K. Seidel*, Leipzig

Walter Spranger und Jürgen Spranger: **Das Buch vom gesunden und kranken Kind.** 160 S., J. F. Lehmanns Verlag, München 1958. Preis: brosch. DM 9,—, Leinen DM 12,—.

Das schmale Bändchen will nicht mit trockenem Ernst aus jeder jungen Mutter einen Amateurkinderarzt machen. Vielmehr beschreibt der von einem klassischen Säuglingsschwestern-Lehrbuch her wohlbekannte Vater mit seinem Sohne zusammen in frischem originellem Ton die psychosomatische Entwicklung der ersten Lebenstage und -wochen bis zu der Zeit der Reifung mit ihren Problemen, wobei ihnen inhaltlich und stilistisch ganz vorzügliche Abschnitte gelungen sind, die durch Zeichnungen von Regine Ophüls zusätzlich in liebenswürdiger Weise aufgelockert werden.

Von den Krankheiten wollen die Autoren nur so viel vermitteln, daß die Mutter beim telephonischen Anruf auf die Frage des Arztes, was dem Kinde denn fehle, nicht nur lakonisch entgegnet: „Ja, das will ich gerade von Ihnen wissen!" Damit sie vor dem Eintreffen des Arztes (und manchmal auch nach seinem Fortgehen wieder) nicht ratlos dasteht, werden ihr die allgemeinen Krankheitszeichen und die speziellen Symptome bei den üblichen Kinderkrankheiten kurz dargestellt. Ebenso werden die einfachen therapeutischen Maßnahmen vom Wickel bis zur Teebereitung besprochen und schließlich gute Hinweise für Erholungsverschickungen und Erste Hilfe gegeben. Eine Aufzählung der einzelnen öffentlichen Fürsorgeeinrichtungen beschließt das nette Werk, das gute Aussichten hat, nicht nur gekauft und verschenkt, sondern auch gelesen zu werden. Für die wegen der Qualität des Buches sicher zu erwartende 2. Auflage sei der Vorschlag erlaubt, den Abschnitt über die Rachitisprophylaxe mit konkreten Angaben über Zeitpunkt und Menge der Vigantolgaben zu ergänzen.

Prof. Dr. med. *Hans-Dietrich Pache*,
Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik München

KONGRESSE UND VEREINE

Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin

Tagung in Düsseldorf am 29. November 1958

F. Große-Brockhoff, Düsseldorf: **Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik operabler Herzfehler mit Hilfe klinischer Untersuchungsmethoden.** Durch die großen Erfahrungen, die mit Hilfe der eingreifenderen diagnostischen Verfahren (Herzkatheterisierung, Angiokardiographie, retrograde Aortographie, Punktion des linken Vorhofs und linken Ventrikels, Anwendung der Farbstoffteste) gemacht wurden, ist es möglich geworden, die klinische Symptomatologie erneut herauszuarbeiten und die Wertigkeit der klinischen Symptome abzugrenzen. Unter klinischen Methoden werden die unblutigen diagnostischen Verfahrensweisen verstanden, die die Inspektion, die Palpation, die Auskultation, die Phonokardiographie, die Röntgenuntersuchung, das Elektrokardiogramm und neuerdings das Ultraschallechoverfahren umfassen. An Hand von Beispielen wird für die Aortenisthmusstenose, den offenen Ductus arteriosus Botalli, die Pulmonalklappenstenose, den Vorhofseptumdefekt, die Mitralstenose, die Aortenklappenstenose und die Trikuspidalstenose gezeigt, daß mit Hilfe der unblutigen Untersuchungsverfahren eine Diagnose mit hohem Wahrscheinlichkeitsgrad gestellt werden kann. Darüber hinaus werden eine Reihe von Kriterien angeführt, die mit Hilfe dieser Methoden auch eine quantitative Aussage über den Schweregrad des Vitiums zulassen. Dabei kommt der Phonokardiographie und Elektrokardiographie eine besonders große Bedeutung zu. Wenn auch vor einer Operation zur Sicherung der Diagnose in vielen Fällen (bei den angeborenen Kardiopathien in der Mehrzahl der Fälle) eine Überprüfung mit eingreifenderen und technisch aufwendigen Verfahren notwendig ist, so steht auch heute die klinische Diagnostik ganz im Vordergrund. Mit anderen Worten: Die Diagnostik der Herzfehler ist nach wie vor in erster Linie ein Anliegen der praktizierenden Ärzte, besonders der Internisten und Pädiater, die ihr Vorhandensein erkennen müssen und auf Grund der von ihnen gestellten Wahrscheinlichkeitsdiagnose die Patienten gegebenenfalls den speziell Erfahrenen und mit den Techniken vertrauten Fachärzten zur letzten Entscheidung über die Operationsmöglichkeiten zuleiten werden.

F. Loogen, Düsseldorf: **Zur Frage der Operationsindikation der operativen Behandlung von Herzfehlern.** Ref. stellt Richtlinien für die Operationsindikation angeborener und erworbener Herzfehler auf. Als Voraussetzung für die Indikationsstellung wird neben der Klärung der Art des vorliegenden Herzfehlers (qualitative Diagnose) auch die Erfassung der durch den Fehler bedingten Änderung der Hämodynamik (quantitative Diagnose) gefordert. — Bei der Besprechung der angeborenen Herzfehler wird ein breiter Raum den azyanotischen Formen, und hier wiederum den Krankheitsbildern mit Vergrößerung des Lungenzirkulationsvolumens, gewidmet. Von besonderer Bedeutung sind hier die Fälle mit einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf. In diesem Zusammenhang wird betont, daß die Operationsindikation nicht durch den pulmonalen Hochdruck, sondern allein durch die Höhe des Strömungswiderstandes im Lungenkreislauf bestimmt wird. Ist dieser stärker erhöht, liegt aber noch deutlich unter dem des großen Kreislaufs, so ist eine operative Behandlung zwar angezeigt, das zu erwartende Operationsergebnis ist aber durch die bereits eingetretenen Lungengefäßveränderungen mehr oder weniger stark eingeschränkt. Daß aber zumindest ein Teil dieser Gefäßveränderungen noch rückbildungsfähig ist, wird durch entsprechende postoperative Verlaufskontrollen (Herzkatheteruntersuchung vor, 4 Wochen bzw. 16 Monate nach der Unterbindung eines Ductus Botalli) gezeigt. Die Ausführungen über die erworbenen Herzfehler beschränken sich auf die Klappenstenosen, da allgemeine Richtlinien für die Operationsindikation von Klappeninsuffizienzen heute noch nicht aufgestellt werden können. Für die Operationsindikation von Mitralstenosen ist die klinische Einteilung in 4 Schweregrade grundlegend. Am klarsten ist die Situation bei den Stenosen der Schweregrade I und III bzw. II—III. Im ersten Fall wird man nicht, in den übrigen fast immer zur Operation raten. Entgegen der im allgemeinen und in früheren Jahren vertretenen Ansicht wird betont, daß die Operationsanzeige bei Patienten vom Grad II heute großzügiger gehandhabt wird, da gerade diese Stenosen besonders günstige operative Vorbedingungen besitzen. Von den das Operationsergebnis einschränkenden und das Operationsrisiko erhöhenden Begleitfehlern und Veränderungen werden die sekundären Lungengefäßveränderungen, eine gleichzeitige Mitral- oder Aorteninsuffizienz, stattgehabte Großkreislaufembolien und Vorhofflimmern eingehend erörtert. Hinsichtlich der Frage einer Schwangerschaft bei Mitralstenose wird ausgeführt, daß die Stenoseoperation möglichst im 4.—6. Schwangerschaftsmonat durchgeführt werden sollte, notfalls aber zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft möglich ist. — Die für die Mitralstenose geltenden Gesichtspunkte gelten in abgewandelter Form auch für die Trikuspidalstenose. Die Operationsindikation ist bei einer hochgradigen Stenose gegeben. Während die Diagnose einer Trikuspidalstenose durch die üblichen klinischen Untersuchungen — vorausgesetzt, daß man an das Vorliegen dieses Fehlers denkt — gestellt werden kann, ist zur Bestimmung des am Trikuspidalostium herrschenden Druckgradienten die Herzkatheteruntersuchung erforderlich. An Hand von Kurvenbeispielen werden

die besonderen Kriterien des Druckablaufes im rechten Vorhof bei Trikuspidalstenose aufgezeigt. — Bei der Besprechung der Aortenstenose werden die Patienten je nach dem Schweregrad der Stenose bzw. nach den Druckgradienten in 4 Gruppen unterteilt (1. Gruppe: Druckgradient 40—50 mm Hg; 2. Gruppe: 50—80 mm Hg; 3. Gruppe: über 80 mm Hg; 4. Gruppe über 80 mm Hg Herzdekompensationszeichen). Die Einstufung der Patienten in die 4 Gruppen kann im allgemeinen auf Grund der üblichen klinischen Untersuchungen erfolgen. Durch Gegenüberstellung von hämodynamischen, mittels der Ventrikelpunktion gewonnenen Befunden und dem Elektrokardiogramm wird gezeigt, daß bei einem Druckgradienten unter 50 mm Hg in der Regel keine pathologischen Veränderungen bestehen, während sie bei höheren Druckgradienten praktisch nie fehlen und diesen entsprechend eine graduelle Ausprägung erfahren. Eine Operationsanzeige ist bei Patienten der Gruppe 1 nicht, in Gruppe 4 nur dann noch gegeben, wenn eine Rekompensation möglich ist. Bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 ist im allgemeinen eine operative Behandlung angezeigt.

F. Bender, Münster: **Zur Bedeutung der Farbstoffmethode in der Shunt-Diagnostik.** Nach mehrjährigen Erfahrungen wird der Wert fortlaufend registrierter Farbstoffverdünnungskurven in der Shuntdiagnostik dem der intrakardialen Druckmessung und O_2-Bestimmung etwa gleichgestellt. Ein Rechts-Links-Shunt läßt sich sicher lokalisieren. Bei Links-Rechts-Shunt im Vorhof kann die Farbstoffmethode zur Differentialdiagnose zwischen Vorhofseptumdefekt und Pulmonalvenentransposition beitragen. Der Quotient Verdünnungszeit/Konzentrationszeit nimmt mit ansteigendem Lungenzirkulationsvolumen zu, so daß mit Hilfe der Farbstoffmethode quantitative Angaben über die Größe eines Links-Rechts-Shunts gemacht werden können. Die Registrierung von Rezirkulationswellen im ansteigenden Kurvenschenkel, deren Abhängigkeit vom Ort der Injektion und von der Größe des Shuntvolumens dargelegt wird, erlaubt ebenfalls quantitative Rückschlüsse. Besondere Bedeutung wird der Farbstoffmethode bei Untersuchungen im Kindesalter beigemessen, da hier die Anwendung des Fickschen Prinzips kaum möglich ist.

S. Effert, Düsseldorf: **Die Anwendung des Ultraschallverfahrens in der Differentialdiagnose der Mitralfehler.** Durch periodische, 200mal in einer Sekunde wiederholte Messung der Distanz zwischen der Vorderwand des linken Vorhofes und der vorderen Brustwand mit Hilfe von reflektierten Ultraschallimpulsen können Weg-Zeitkurven des linken Vorhofes aufgezeichnet werden. Die Vorhofwandbewegung ist bei Mitralstenose infolge der behinderten Vorhofentleerung charakteristisch verändert: In der diastolischen Füllungsphase des linken Ventrikels entfernt sich die Vorhofwand um so langsamer gegenüber der vorderen Brustwand, je hochgradiger das Strombahnhindernis zwischen Vorhof und Kammer ist. Systematische Vergleichsuntersuchungen bei 200 Patienten mit kombinierten Mitralklappenfehlern haben ergeben, daß der Stenosegrad auf diesem Wege quantitativ ermittelt werden kann. Für die Beurteilung des Operationseffektes liefert die Methode konkrete Maßzahlen. Sie ermöglicht auch die präoperative Diagnose intraaurikulärer Myxome, die eine Mitralstenose durch einen Ventileffekt vortäuschen können. Derartige Tumoren erzeugen ebenso wie große Thromben breite Schichtechos im Ultraschallkardiogramm des linken Vorhofes.

W. Schaub, Düsseldorf: **Spätergebnisse nach Mitralstenoseoperation.** Zur Klärung der Frage des Spätergebnisses nach Mitralstenoseoperation wurden an der Medizinischen Klinik Düsseldorf 116 Patienten, deren Operation 3—8 Jahre zurücklag, nachuntersucht. 14 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, 13 von ihnen einer Herzinsuffizienz erlegen. — Von diesen insgesamt 130 Patienten hatten sich 64% gut bis sehr gut gebessert, bei 9% der Fälle war es zu einer nicht ausreichenden Besserung gekommen, bei 16% blieb der Zustand unverändert bzw. war es zu einer Verschlechterung gekommen und 10% der Patienten sind in den Jahren nach der Operation gestorben. — Ursachen für ein schlechtes Operationsergebnis waren ungenügende Klappensprengung auf Grund ungünstiger anatomischer Verhältnisse oder starker Verkalkungen der Klappe (13%) und Restenosierung (7%). Bei den übrigen Patienten mit schlechtem Ergebnis fand sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem objektiven Befund hinsichtlich des Schweregrades der Mitralstenose und den subjektiven Beschwerden. Als Ursache hierfür kamen in Frage: Sekundäre Pulmonalsklerosen mit pulmonaler Hypertension, zusätzliche Klappenfehler und gelegentlich eine spastische Emphysembronchitis. Elektrokardiographisch zeigte die Gruppe der gut bis sehr gut gebesserten Patienten in der Mehrzahl der Fälle eine Abdrehung des größten Momentanvektors von QRS nach links und eine Normalisierungstendenz von Kammerendteilveränderungen. Röntgenologisch zeigt die Gruppe der sehr gut gebesserten Patienten eine Verkleidung des linken Vorhofes auf der seitlichen Aufnahme und auf der Sagittal-Aufnahme die Ausbildung einer Herztaille und eine deutliche Linksverbreiterung.

W. Irmer, Düsseldorf: **Todesursachen, technische Versager, echte und falsche Rezidive bei Mitralstenoseoperationen.** Die Mortalitätsquote beträgt bei 750 Operationen im Zeitraum 1951—1957 an der chirurgischen Düsseldorfer Klinik insgesamt 6,7%. Angehörige der Klasse IV und atypisch Operierte fortgelassen beläuft sie sich auf 3%. — Reine Stenosen lagen in 60% vor. Von den Operierten waren $^3/_4$ im 3. und 4. Dezennium und $^3/_4$ gehörten der Klasse III an. — Auf Grund des intrakardialen Tastbefundes nach der Sprengung wird mit 6,4% postoperativen Insuffizienzen gerechnet. Völlige technische Versager durch Unzugänglichkeit des linken Herzrohres, Thromben, überwiegende Insuffizienzanteile und infolge technischer Unmöglichkeit, verkalkte oder rigide Trichterstenosen zu sprengen, wurden in 7% der Fälle ermittelt. Rigide und unbewegliche Klappenapparate, die prognostisch vorsichtig zu beurteilen sind, machten 22% aus. In $^1/_4$ gelangen nur Sprengungen bis zur Durchgängigkeit eines Querfingers. Das ist unbefriedigend, weil $^3/_4$ der Ostien bis zur Durchgängigkeit von $1^1/_2$—2 Querfingern erweitert werden konnten. — Schwerwiegende pulmonale Hypertension mit Sklerose der Lungengefäße lagen in einer Häufigkeit von 27% vor. Aus den obengenannten Gründen dürfte die Quote unbefriedigender Dauerresultate mit 25% zu veranschlagen sein. — Ausgewertete Fragebogen ergaben 41% sehr gute Ergebnisse mit voller Leistungsfähigkeit ohne Dyspnoe und 39% Besserungen. Schlechte Ergebnisse wurden in einem Hundertsatz von 20 eruiert. — Bis Ende 1957 gelangten 15 Rezidive zur Beobachtung. Es handelte sich hierbei um 5 echte rheumatische Rezidive und 10mal um restenosierte Teileröffnungen der Ostien oder nicht gesprengte Kommissuren. Ein ganz geöffnetes Ostium mit beweglichen Segeln wird nur in Ausnahmefällen restenosieren. Für Rezidive und für von links unzugängliche Stenosen ist heute der Zugangsweg von rechts gegeben.

F. Peltzer, Dortmund: **Zur klinischen Diagnostik der Aneurysmen des Sinus Valsalvae.** Das sogenannte idiopathische Aorten-Sinus-Aneurysma ist eine der seltesten Formen der angeborenen Kardiopathien. Es wird auf kongenitale Fehlbildungen des Bulbus-Septums zurückgeführt. Da keine pathognomonischen Symptome durch das Aneurysma hervorgerufen werden, erstreckt sich die Differentialdiagnose auf alle Vitien mit Links-Rechts-Shunt, vor allem den Vorhof-Septum-Defekt, den Ventrikel-Septumdefekt und den Ductus arteriosus Botalli, die soweit möglich abgegrenzt werden müssen. Charakteristisch für ein Aorten-Sinus-Aneurysma ist das relativ plötzliche Auftreten einer Herzinsuffizienz bei leerer Anamnese, die Symptomatologie eines Links-Rechts-Shunts und ein systolisch-diastolisches Geräusch. Über klinische Diagnostik und Autopsiebefund wird an Hand einer Beobachtung an der Med. Klinik d. Johanneshosp. Dortmund berichtet. Konservative physikalische und medikamentöse Therapie haben bislang zu keiner wesentlichen Beeinflußung geführt, über eine operative Behandlung ist nichts bekannt.

H. J. Bambor, Dortmund: **Beitrag zur Frage der Hypertoniebehandlung.** Vortr. weist auf die verschiedenartige pharmakologische Wirkung der in der Hypertoniebehandlung angewandten Medikamente hin. Geprüft wurde das Camphidonium comp. an der Med. Klinik d. Johanneshosp. Dortmund. Die Bedeutung der zugrunde gelegten Blutdruckmessung als Erfolgskriterium wird kritisch besprochen. Unter einer Vielzahl von Fällen waren bisher nur und gerade 100 Fälle methodologisch verwertbar, da nur bei ihnen eine genügend lange und verwertbare Vor- und Behandlungsperiode, teilweise auch eine Nachperiode vorlagen und sie deshalb zu einer statistischen Auswertung herangezogen werden konnten. Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde der dreifache mittlere Fehler der Differenz des Neigungskoeffizienten in der Blutdruckkurve errechnet. Bei Prüfung auf Signifikanz zeigte sich, daß bei Widerstandshochdruck der systolische Blutdruck in 44 Fällen, der diastol. in 50 Fällen bei einer Fallzahl von 68 im Sinne einer Senkung reagierte, von 31 Fällen mit Elastizitätshochdruck konnte eine Blutdrucksenkung 22mal systolisch und 22mal diastolisch erreicht werden, ein Kombinationshochdruck reagierte systolisch und diastolisch. In 16 Fällen war eine Nachperiode verwertbar, hierbei erfolgte stets ein signifikanter Anstieg der Blutdruckwerte. Damit ist jedenfalls die blutdrucksenkende Wirksamkeit des Präparates methodologisch einwandfrei erwiesen.

H. Hoffmann, Essen: **Eine Untersuchungsmethode für das Herz- und Kreislaufverhalten des Kraftfahrers.** Vortr. berichtet über innermedizinische Untersuchungen an 586 Berufskraftfahrern und

beschreibt eine Methode zur Untersuchung des Kreislaufverhaltens, die es gestattet, während der Fahrt bei Kraftfahrern im Fahrzeug ohne Behinderung derselben 5 EKG-Ableitungen *(Nehb)*, intermittierende Blutdruckmessung, Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes und eine Aufzeichnung der am Fahrersitz auftretenden Vibrationen oder der Atemfrequenz fortlaufend vorzunehmen und ununterbrochen zu registrieren. Die Schwierigkeit, ein genügend großes und genaues Registriergerät auch im EKG unterzubringen wurde dadurch überwunden, daß die biologischen und technischen Meßwerte über einen Sender entweder einem Tonbandgerät mitgeteilt und dort gespeichert, oder drahtlos einem in der Med. Klinik d. Städt. Krankenanstalten stationär verbliebenen Empfänger zugeführt wurden. Die vom Tonbandgerät auf ein Mehrfachregistriergerät „abgespielten" Registrierkurven zeigten besonders hinsichtlich der Elektrokardiogramme keine Verzerrungen. Die Methode ist in der Lage, eine durch objektive Unterlagen fundierte Aussage darüber zu machen, ob die verschiedenartigen Fahrsituationen und -bedingungen für den Kreislauf eine besondere Belastung darstellen. Mit der Grundlagenforschung auf diesem Gebiet wurde begonnen.

Prof. Dr. med. *W. Nagel*, Dortmund

KLEINE MITTEILUNGEN

Die Heidelberger Pockenepidemie

Im Dezember des vergangenen und zu Beginn dieses Jahres traten in Heidelberg mehrere Pockenerkrankungen auf, die eine vielfach übertriebene und unsachliche Presseberichterstattung auslösten. Im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen liegen jetzt mehrere Notizen und Mitteilungen über die Pocken in medizinischen Fachzeitschriften vor, die hier kurz referiert werden sollen. Die Dtsch. med. Wschr. bringt in Nr. 5 (1959) eine genaue Darstellung der Heidelberger Vorgänge. Danach traten die Pocken zuerst bei einem Assistenten der Medizinischen Universitätsklinik auf, der Anfang Dezember von einer Reise nach Indien zurückkehrte. Auf der Rückreise erkrankte er auf Ceylon an Fieber (uncharakteristisches Initialstadium) und flog nach Europa zurück, während seine Frau das Schiff benutzte. In der Klinik nahm er sofort seinen Dienst auf, konsultierte jedoch wegen einer mutmaßlichen Follikultitis im Gesicht noch am Abend des Ankunftstages einen Arzt der Hautklinik. Die Hauterscheinungen waren nicht typisch, der Verdacht auf Pokken konnte aber nicht ausgeschlossen werden. Es wurde daher vorsorglich die Isolierung angeraten und eine virologische Untersuchung vorgenommen, die die Verdachtsdiagnose bestätigte. In der Zwischenzeit war das gesamte Personal der Klinik und die Patienten, soweit keine Gegenindikationen bestanden, geimpft, eine Besuchersperre verhängt und kontaktverdächtige Personen isoliert worden. Aus Sicherheitsgründen mußte nach der Erkrankung zweier Kontaktfälle eine vollständige Quarantäne über die Klinik verhängt werden. Auch in anderen Krankenhäusern wurden Personal und Patienten geimpft. Darüber hinaus wurde auch der Heidelberger Bevölkerung eine vorsorgliche erneute Impfung angeraten, die von etwa 30 000 Personen auch wahrgenommen wurde. Alle Erkrankten hatten Kontakt mit dem aus Indien heimgekehrten Arzt. Dabei ist bemerkenswert, daß dieser Kontakt bei einigen Personen nur in einem kurzen Aufenthalt im gleichen Raum bestand. Bis auf zwei schwere Verläufe handelte es sich bei allen Kranken um die leichte Form der Infektion, die sogenannte Variolois, wie sie bei Menschen auftritt, bei denen die Impfung schon lange Jahre zurückliegt und bei denen offenbar kein genügender Schutz mehr besteht. Die beiden Patientinnen, eine 70j., die seit ihrer Kindheit nicht mehr nachgeimpft worden war und die außerdem eine schwere Leberkrankheit hatte, sowie eine 26j. Ärztin der Klinik, bei der wegen allergischer Erscheinungen niemals eine Impfung vorgenommen worden war, starben trotz aller ärztlichen Bemühungen. Eine weitere Ausdehnung der Pockenerkrankung durch die Kontaktpersonen konnte verhindert werden.

Die Heidelberger Pockenerkrankungen werfen generell verschiedene Fragen auf, so vor allem diejenige, ob die gegenwärtigen gesetzlichen Maßnahmen zum Pockenschutz der Bevölkerung ausreichend sind. Hierzu nimmt ein Leitartikel der „Fortschr. Med." (77 [1959], Nr. 3) Stellung. Es ist bekannt, daß in Asien und Afrika die Pocken immer wieder endemisch auftreten. Bei den modernen und schnellen Verkehrsmitteln muß daher damit gerechnet werden, daß die Krankheit auch in europäische Länder eingeschleppt wird, wie dies mehrere, zwar kleine Epidemien auch zeigen. Ein spezifisch gegen den Erreger der Pocken wirksames Chemotherapeutikum oder Antibiotikum gibt es nicht. Die Impfung (in Deutschland seit 1874 gesetzlich vorgeschrieben) stellt daher nach wie vor die einzige spezifische Schutzmaßnahme dar. Sie sollte daher auch konsequent durchgeführt werden. Leider ist durch eine gewisse Impfgegnerschaft unter der Bevölkerung infolge mangelnder Aufklärung eine Lockerung der bisher gerade in Deutschland so konsequent durchgeführten Impfungen eingetreten. Auch die Heidelberger Fälle zeigen erneut, daß bei einer Infektion praktisch alle Ungeimpften erkrankten. Es zeigte sich ferner, daß der Impfschutz nicht so lange anhält, wie vielfach angenommen wird. Die neuerlichen Pockenerkrankungen in Deutschland zeigen, daß die Einreise von einer noch wirksamen Pockenschutzimpfung abhängig gemacht werden sollte, wie dies z. B. die USA fordern. Es sollte des weiteren nach Wegen gesucht werden, um die möglichen Gefahren für die Erstimpflinge noch weiter herabzusetzen, so daß die Impfgegnerschaft geringer wird.

Auf Grund der Heidelberger Erkrankungen gaben die Ärztl. Mitt. in Nr. 3 (1959) „Ratschläge an Ärzte für die Bekämpfung der Pocken" heraus, die eine Rekapitulierung der einschlägigen Lehrbuchkapitel enthalten. Die Arbeit gibt ferner einige interessante Zahlenangaben: Während in den beiden Jahren 1871 und 1872 in Deutschland 162 111 Personen an Pocken starben, ging diese hohe Zahl unter dem Einfluß des Impfgesetzes erheblich zurück. So erkrankten im Zeitabschnitt von 1925 bis 1929 jährlich durchschnittlich nur mehr acht Personen, von denen zwei starben. Ein großer Teil dieser Fälle betraf Ausländer. Es wird weiterhin erneut auf die gesetzlichen Bestimmungen der Anzeigepflicht, nach denen bereits Verdachtsfälle zu melden sind, hingewiesen.

Dr. med. G. *Wolff*, Mannheim

Tagesgeschichtliche Notizen

— Gesundheit der Ärzte in Gefahr: Eine Umfrage unter 9400 Ärzten in den USA ergab folgendes betrübliche Bild: Durchschnittliche Arbeitszeit in der Woche 54 Stunden — Dauer des Jahresurlaubs rund 18 Tage — letzte ärztliche Untersuchung vor anderthalb Jahren. Die meisten Ärzte müssen also dauernd gegen die Verhaltungsmaßregeln verstoßen, die sie ihren Patienten geben. In einem Land, wie den USA, in dem die 40-Std.-Woche fast allgemein eingeführt ist, arbeiten 6% der Ärzte mehr als 80 und 35% wenigstens 60 Std. pro Woche! — Daran knüpft „Die Welt" einen Kommentar, in dem es auszugsweise heißt: „Auch in der Bundesrepublik ist die Situation der Ärzte trotz der Überfüllung dieses Berufes nicht besser... Die meisten Klinikärzte sind überlastet, weil die Krankenstationen zu groß sind und eine zusätzliche Einstellung von Ärzten aus finanziellen Gründen nicht möglich ist. Der freiberufliche Arzt jedoch ist bei dem heutigen Zulassungs-System gezwungen, möglichst viele Krankenscheine zu bekommen. Einen längeren Urlaub und einen Urlaubsvertreter kann er sich häufig nicht leisten. So kommt es, daß bei den Todesfällen an Herzinfarkt auch in der Bundesrepublik der Arztberuf mit an erster Stelle steht."

— Studienfahrten deutscher Akademiker 1959. Vom 20. Juli bis 6. August England, Wales und Schottland mit dem Besuch der Shakespeare-Festspiele in Stratford-on-Avon. Es folgt vom 7. bis 23. September eine Schiffsreise „Griechenland und Türkei" auf dem eigens dafür gecharterten Dampfer Hermes, verbunden mit einem fünftägigen Aufenthalt in Istanbul. Vom 20. Sept. bis 4. Okt. wird die Fahrt Apulien und Kalabrien wiederholt und vom 15. bis 31. Okt. geht es im Flugzeug nach Lissabon und von dort im Autobus durch ganz Portugal.

Große Studienfahrten führen vom 6. Sept. bis 6. Okt. nach Japan und Hinterindien und zum vierten Mal vom 30. Dez. 1959 bis 23. Febr. 1960 nach Indien mit Nepal und Ceylon.

Programme, Auskünfte und Anmeldungen durch Studienfahrten deutscher Akademiker Prof. Dr. Artur Kutscher, München 13, Habsburgerplatz 1.

— In Erlangen wurde eine Medizinische Gesellschaft gegründet. Den Eröffnungsvortrag auf der ersten Sitzung hielt Prof. Dr. N. Henning, außerdem sprachen die Proff. Drr. E. Müller und G. Hegemann.



Vor zehn Jahren, am 7. Dezember 1948, ist Professor Dr. med. *Wilhelm* Ercklentz in Murnau gestorben. Nach Assistentenjahren in Marburg und Breslau wurde er Primärarzt an der Inneren Abteilung des Allerheiligenspitals in Breslau, wo er *Otfried Förster* zu einer neurologischen Abteilung verhalf. E. war der erste, der in Deutschland Insulin gegen Diabetes anwandte. Zum goldenen Doktorjubiläum wurde ihm in Bonn das Doktordiplom erneuert mit der Widmung: „In Verehrung seiner vorbildlichen Persönlichkeit, in aufrichtiger und dankbarer Anerkennung seiner segensreichen Tätigkeit als angesehener und bewährter Lehrer und Arzt in Krieg und Frieden."

Rundfunk: NDR, UKW, 7. 4. 1959, 19.45: Zum Weltgesundheitstag 1959. Die Botschaft zum diesjährigen Weltgesundheitstag von Dr. M. G. Candau, dem Generaldirektor der Weltgesundheitsorganisation, steht unter dem Thema: Krankheit und Gesundheit des Geistes in der modernen Welt. — Österreichischer Rundfunk: 1. Programm, 7. 4. 1959, 8.45: Der Hausarzt. Warum haben Sie immer Ausschläge? Es spricht Med.-Rat Dr. F. Halla. 2. Programm, 7. 4. 1959, 22.20: Alt werden — eine Aufgabe. Es spricht Prof. Dr. Eduard Spranger, Tübingen. 8. 4. 1959, 17.15: Prof. Dr. A. Sattler: Präzise Diagnostik von Erkrankungen der Brust und Bauchfellhöhle durch optische Betrachtung und Farbphotographie. 9. 4. 1959, 17.15: Prof. Dr. A. Gruber: Die Erkenntnisquellen der Jugendpsychologie. 10. 4. 1959, 10.40: Schulfunk. Der Arzt und du: Klima und Krankheit. Eine Sendung von Dr. H. Neugebauer. 17.15: Prof. Dr. H. Glaser: Der Kampf gegen das Altern. 3. Programm, 9. 4. 1959, 18.40: Das Verfügungsrecht über den eigenen Körper. Bericht über eine Diskussion des Institutes für Wissenschaft und Kunst, Manuskript: Dr. A. Hartwich. 10. 4. 1959, 18.40: Die biologischen Wirkstoffe Vitamine und Hormone (IV). Prof. Dr. H. Fleischhacker spricht über die Bedeutung des Cortisons bei der Behandlung interner Krankheiten.

— Die 23. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallheilkunde, Versicherungs-, Versorgungs- und Verkehrsmedizin findet am 7. und 8. Mai 1959 in Berlin (Kongreßhalle) statt, unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. H. Reinwein (Kiel). Rahmenvorträge: Verkehrsmedizin: „Zur Frage der Fahrtauglichkeit nach Erkrankungen und Verletzungen." (Beyl, Stuttgart, H. Bohnenkamp, Oldenburg i. O., H. Bürger-Prinz, Hamburg, Dierkes, Bonn, K. Oberdisse, Düsseldorf, H. Schober, München, K. Schubert, Bonn, W. Tönnis, Köln, A. N. Witt, Berlin). — Unfallheilkunde: „Welche erste Hilfe kann und muß heute vom Arzt erwartet werden?" (H. Bartelheimer, Berlin, K. H. Bauer, Heidelberg, H. Demme, Hamburg, O. Hepp, Münster, J. Jacobi, Hamburg, Jungman, Markoldendorf/Hann., O. Just, Berlin, Loskamp, Frankfurt/Main, Schwarz, Berlin); „Flugunfälle durch Versagen des Menschen" (S. Ruff, Bad Godesberg). — Versicherungsmedizin: „Berufserkrankungen der Fischer" (F. Baader, Hamm/Westfalen); „Taucherkrankheiten" (J. Seusing, Kiel). — Versorgungsmedizin: „Richtlinien für die Begutachtung" (A. W. Fischer, Kiel); „Die vorgeschädigte Wirbelsäule in der Begutachtungspraxis" (Junghanns, Oldenburg i. Old.); „Wertung der Funktionsprüfungen" (F. Anschütz, Kiel).

— Die Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin findet vom 20. bis 22. Mai 1959 in Frankfurt am Main statt. Hauptthemen: 1. Fahrlässigkeit und bedingter Vorsatz als gerichtsärztliches Problem; 2. Die Bedeutung des unfallfremden Leidens in der Versicherungsmedizin. Anmeldungen und Anfragen an Prof. Dr. Wiethold, Frankfurt am Main, Forsthausstr. 104.

— Der 20. Kongreß der Deutschen Vereinigung zur Förderung der Körperbehindertenfürsorge (21.—22. Mai 1959 in Hamburg, Kunsthalle, Glockengießerwall) steht unter dem Thema: Entwicklung, Organisation und Durchführung zeitgemäßer Fürsorge für Körperbehinderte in Deutschland. Auskünfte durch die Geschäftsstelle der Vereinigung, Heidelberg-Schlierbach, Wielandheim.

— Ein endokrinologischer Fortbildungskurs findet vom 19. Mai—26. Juni 1959 in der neugebildeten Univ.-Klinik für Endokrinologie Paris statt. Vormittags werden jeweils Krankenvorstellungen und Labordemonstrationen (in kleinen Gruppen) abgehalten, nachmittags Vorlesungen namhafter französischer Spezialisten. Programm und Auskünfte: Prof. J. Decourt, Hôpital de la Pitié, Paris XIII. Baldige Anmeldung ist ratsam.

Geburtstag: 70.: Prof. Dr. med. dent. H.-H. Rebel, em. o. Prof. für Zahnheilkunde in Tübingen, am 16. März 1959.

— Prof. Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim, Direktor des Max-Planck-Instituts für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Mitherausgeber der Zeitschrift „Blut", wurde von der Japanischen Gesellschaft für Humangenetik zum Ehrenmitglied ernannt.

Hochschulnachrichten: Heidelberg: Der Priv.-Doz. für Geburtshilfe und Gynäkologie Dr. Paul Pfau wurde zum apl. Prof. ernannt.

Homburg/Saar: Der Priv.-Doz. für Orthopädie, Dr. med. H. Groh, wurde zum apl. Prof. ernannt.

Kiel: Prof. Dr. med. Dr. med dent. H. Hammer, Ordinarius für Zahn-, Mund- u. Kieferheilkunde an der Univ. Kiel, wurde zum Ehrenmitglied der Società Italiana di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo Facciale ernannt.

Köln: Dr. med. Gustav Adebahr ist als Priv.-Doz. für Gerichtliche Medizin zugelassen worden. — Dr. med. H. Meinrenken ist als Priv.-Doz. für Geburtsh. und Frauenheilk. zugelassen worden.

München: Der Priv.-Doz. für Ästhesiologie, Dr. med. Rüdiger Beer (wiss. Assistent an der Chir. Klinik), ist von der Univ. Marburg umhabilitiert worden. — Der apl. Prof. für Chirurgie, Dr. med. Georg Heberer (Oberarzt an der Chir. Klinik), ist von Marburg umhabilitiert worden. — Der Priv.-Dozent für Hygiene, Dr. rer. nat. Dr. med. Ernst Effenberger (wiss. Ass. am Hygien. Institut), ist von der Univ. Hamburg umhabilitiert worden. — Dr. med. Adolf Bleichert (wiss. Ass. am Physiolog. Inst.) ist zum Priv.-Doz. der Physiologie ernannt worden. — Dr. med. Albert Herz (wiss. Ass. am Pharmakolog. Inst.) ist zum Priv.-Doz. der Pharmakologie und Toxikologie ernannt worden. — Der Priv.-Doz. für Innere Medizin, Dr. med. Arnold Bernsmeier (Oberarzt an der II. Med. Klinik), ist zum apl. Professor ernannt worden. — Der Ordinarius für Dermatologie, Prof. Dr. Alfred Marchionini (Direktor der Dermatolog. Klinik), ist von der Société Française d'Allergie zum Ehrenmitglied gewählt worden.

Wien: Prof. Dr. med. J. Tappeiner, stellvertr. Leiter der Univ.-Klinik für Dermatologie und Syphilidologie, hat den Ruf auf den o. Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg mit Rücksicht auf seine gleichzeitig erfolgte Berufung auf den Wiener Lehrstuhl als Nachfolger von Prof. Dr. med. L. Arzt abgelehnt.

Todesfälle: Prof. Dr. E. Glanzmann, em. o. Prof. für Kinderheilkunde in Bern, starb am 14. Februar 1959 im Alter von 72 Jahren. Prof. Dr. med. W. H. Jansen, Chefarzt des St.-Marien-Hospitals in Bonn, ist am 7. März im 73. Lebensjahr unerwartet gestorben. Vgl. das Lebensbild von P. Martini (1956), 45, S. 1545. — Der bekannte Psychiater, Psychologe und Psychohygieniker Prof. Dr. med. et phil. Erich Stern, Kilchberg bei Zürich, starb am 20. Januar 1959 kurz vor Vollendung seines 70. Lebensjahres.

Berichtigung: In der Arbeit von K. Michalzik „Zur prä- und postoperativen Behandlung bei gynäkologischen Operationen", Heft 9, S. 366, li. Sp., Z. 12, muß es an Stelle von Anästhesin-Tutofusin-Lösung **Tutofusin-Anästhesie** heißen.

Lehrer der Heilkunde 1959: Diese Nummer enthält das Blatt der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Text von Prof. Dr. med. H. Feneis.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Persönlich haftender Gesellschafter: Verleger Otto Spatz, München. Kommanditisten: Dr. jur. et rer. pol. Friedrich Lehmann, München; Dipl.-Ing. Fritz Schwartz, Stuttgart. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39—41.

jung
orge
rwall)
Durch-
hland.
lberg-

kurs
Klinik
nken-
abge-
Spezia-
de la

. Prof.

Max-
ologie,
ischen

ir Ge-
. Prof.

ed. H.

inarius
ie zum
Chirur-

ür Ge-
nken
vorden.
üdiger
. Mar-
. med.
arburg
er. nat.
ut), ist
Adolf
oz. der
s. Ass.
ie und
Medizin,
Klinik),
Derma-
atolog.
nitglied

er der
Ruf auf
rzburg
Wiener
nt.

Kinder-
Jahren.
itals in
n. Vgl.
kannte
et phil.
59 kurz

rä- und
Heft 9,
Lösung

att der
ned. H.

Köln. —
r, Lever-
ıchen. —

zugspreis
es letzten
usw. nur
twortlich
tr. 26/28,
h haften-
Münchner